

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***“FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES DE INFECCIONES EN LOS
PACIENTES TRASPLANTADOS DE CORAZÓN EN EL PRIMER AÑO DEL
HOSPITAL RAFAEL A. CALDERÓN GUARDIA AL AÑO 2019”***

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el grado y título de
Especialista en Medicina Interna

ADRIANA VELÁZQUEZ RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

Dedicatoria

“A Dios, mi motor de vida, por Él es esto, mi roca y sustentador. A mi esposo Mario, quien es mi guía, mi mejor amigo y la persona que nunca me deja darme por vencida. A mis padres quienes me han seguido a lo largo de toda mi vida apoyándome, viéndome crecer y cumplir anhelos. A Jess, mi hermana, mi compañera de vida. A Lilli que está en el cielo viéndome sonreír y a mi perro Benji, compañero de desveladas”

Agradecimientos

A mi tutora la Dra. Margarita Marchena, más que una tutora se convirtió en mi amiga, apoyándome y motivándome.

Al Dr. Carlos Araya Fonseca por su atención y dedicación como médico internista de cabecera de los pacientes trasplantados cardíacos del Hospital Calderón Guardia y por la información brindada.

Al Dr. Donato Salas por su paciencia, explicación detallada y consejos sabios para elaborar la tesis.

Al Dr. Pablo Villalobos y el Dr. Stanley Grant por colaboración de su consultorio para revisar expedientes.

A la Licda. Marietta Darley, por brindarme la base de datos de los pacientes trasplantados y su ayuda tan necesaria.

A todos los integrantes del equipo de trasplante Cardíaco del HCG, porque sin sus años de trabajo y entrega este proyecto no se hubiera podido escribir.

Al personal de archivo por la búsqueda de expedientes físicos.

A todos mis amigos que estuvieron acompañándome en oración para elaborar esta tesis.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito principal para optar por el grado y título de Especialidad en Medicina Interna.

Dr. Daniel Murillo
Coordinador Nacional del posgrado de Medicina Interna

Dr. Stanley Grant Villegas
Coordinar local del posgrado de Medicina Interna
Hospital Calderón Guardia

Dr. Julián Peña Varela
Coordinar local del posgrado de Medicina Interna
Hospital México

Dr. José Acuña Feoli
Coordinar local del posgrado de Medicina Interna
Hospital San Juan de Dios

Tabla de contenidos

Portada	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Tabla de contenidos	v
Resumen.	vii
Lista de tablas	viii
Lista de figuras	ix
Lista de abreviaturas	x
CAPÍTULO I <u>INTRODUCCIÓN</u>	
1	
1.1 Introducción	1
1.2 Objetivos	2
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	5
2.1 Insuficiencia Cardíaca	6
2.1.1 Definición.....	6
2.1.2 Terminología basada en Fracción de Eyección.....	6
2.1.3 Clasificación.....	8
2.1.4 Epidemiología	10
2.1.4.1 Mortalidad.....	10
2.1.4.2 Hospitalizaciones	10
2.1.4.3 Epidemiología en Costa Rica	11
2.1.5 Manejo general	11
2.1.5.1 Estilo de vida	11
2.1.5.2 Terapia farmacológica	12
2.1.5.3 Terapia con dispositivos	12
2.1.5.4 Rehabilitación cardíaca.....	12
2.1.5.5 Insuficiencia cardíaca refractaria.....	12
2.2 Trasplante cardíaco.....	13
2.2.1 Generalidades	13
2.2.2 Historia	13
2.2.3 2.2.3Epidemiologia.....	14
2.2.4 Sobrevida	15
2.2.5 Indicaciones y contraindicaciones de trasplante	15

2.2.6	Inmunosupresión	18
2.2.6.1	Terapia de inducción.....	19
2.2.6.2	Terapia de mantenimiento	19
2.2.7	Complicaciones del trasplante cardíaco.....	21
2.2.7.1	Conceptos generales.....	21
2.2.7.2	Factores de riesgo de infección en conjunto con tamizaje serológico.....	22
2.2.7.2.1	Exposición epidemiológica.....	23
2.2.7.3	Características de las infecciones según etiología.....	24
2.2.8	Profilaxis Antibiótica.....	31
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO.....		33
3.1	Propósito del estudio.....	34
3.2	Diseño del estudio.....	35
3.3	Consideraciones estadísticas.....	36
CAPÍTULO IV ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....		37
4.1	Resultados.....	39
4.1.1	Características demográficas.....	39
4.1.2	Antecedentes clínicos de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco.....	40
4.1.2.1	Comorbilidades y dispositivos de asistencia ventricular.....	40
4.1.1.2	Antecedente de tamizaje serológico.....	41
4.1.3	Tratamiento relacionado con el trasplante.....	42
4.1.4	Caracterización de las infecciones y complicaciones.....	44
4.1.4.1	Caract de la primera infección infección en los pacientes trasplantados...	44
4.1.4.2	Caract de la segunda infección en los pacientes trasplantados.....	45
4.1.4.3	Caract de la tercera infección en los pacientes trasplantados.....	45
4.1.5	Tratamiento inmunosupresor durante el diagnóstico de infección.....	48
4.2	Discusión.....	49
4.2.1	Características sociodemográficas.....	49
4.2.2	Comorbilidades y dispositivos de asistencia ventricular.....	49
4.2.3	Antecedente de tamizaje serológico.....	50
4.2.4	Tratamiento relacionado con el trasplante.....	51
4.2.4.1	Terapia de Inducción.....	51
4.2.4.2	Relación receptor / Donador.....	51
4.2.4.3	Tratamiento antibiótico peritrasplante.....	51
4.2.5	Caracterización de las infecciones y complicaciones.....	52
CAPÍTULO V LIMITACIONES.....		54

5.1 Limitaciones.....	55
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
6.1 Conclusiones.....	57
6.2 Recomendaciones.....	58
Referencias Bibliográficas.....	59

Resumen

Introducción

La falla cardíaca avanzada es un síndrome clínico multifactorial que se encuentra en aumento en los últimos años debido a la mayor longevidad de la población. La sobrevivencia a un año de estos pacientes es de un 50%. Se ha avanzado en cuanto al manejo de ellos, sin embargo, el trasplante cardíaco sigue siendo la mejor opción terapéutica, con una mortalidad de un 17.5% a un año.

En Costa Rica no existe ningún estudio o registro que constata la prevalencia y caracterización de las infecciones en pacientes adultos con trasplante cardíaco. Dada la ausencia de datos epidemiológicos que revelen la situación nacional respecto a este tema, se decide realizar esta investigación clínica.

Objetivo

Evaluar los factores de riesgo y las complicaciones de las infecciones en los pacientes trasplantados de corazón durante el primer año del Hospital Calderón Guardia al año 2019.

Materiales y Métodos

Se realiza estudio retrospectivo observacional. Se reclutan 22 pacientes adultos con infecciones posteriores al trasplante cardíaco del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Resultados y Conclusiones

Los pacientes trasplantados cardíacos del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, en materia de infecciones tienen un comportamiento similar a la casuística internacional, teniendo como principales infecciones aquellas que se presentan secundariamente a la terapia de inmunosupresión. Se determinó que la principal causa de mortalidad al año es secundario a las infecciones, dato que correlaciona con la literatura.

Lista de tablas

Tabla 1. Sub clasificaciones de la insuficiencia cardíaca basada en la fracción de eyección.....	7
Tabla 2. Etapas de la insuficiencia cardiaca según la ACC/AHA	9
Tabla 3. Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física	9
Tabla 4. Contraindicaciones para trasplante cardíaco	17
Tabla 5. Factores predisponentes de las infecciones en el paciente con trasplante cardíaco....	22
Tabla 6. Cronología, etiología y momento de aparición de las infecciones postransplantes.....	25
Tabla 7. Variables del estudio	32
Tabla 8. Características demográficas de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.....	35
Tabla 8. Antecedentes de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio 2019.....	36
Tabla 10. Tamizajes realizados a los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.....	37
Tabla 11. Variables relacionadas con el tratamiento en el primer años post-trasplante de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.....	38
Tabla 12. Características de las infecciones en el primer años post-trasplante de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.....	42

Lista de figuras

Figura 1. Indicaciones para el trasplante cardíaco	14
Figura 2. Síntomas al momento del diagnóstico del proceso infeccioso, en los pacientes con trasplante cardíaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.....	43
Figura 3. Tratamiento inmunosupresor utilizado al momento del diagnóstico del proceso infeccioso, en los pacientes con trasplante cardíaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.....	44

Lista de abreviatura

ICC Insuficiencia cardíaca congestiva

VI Ventrículo izquierdo

FE Fracción de eyección

ICFEr Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IM Infarto de miocardio

ICFEp Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

EAC Enfermedad arterial coronaria

IC Insuficiencia cardíaca

ACCF / AHA American College of Cardiology foundation / American Heart Association

NYHA New York Heart Association

AHA American Heart Association

ARIC Riesgo de aterosclerosis en las comunidades

ECA Enzima convertidora de Angiotensina

BRA Bloqueantes de receptores de angiotensina

ARNI Inhibidores de los receptores de ibravadina

DAI Desfibrilador automático implantable

TRC Terapia de resincronización cardíaca

FEV1 Valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo

VIH Virus de inmunodeficiencia humana

CVF Capacidad vital forzada

IL2 Interleuquina 2

TNF Factor de necrosis tumoral

MPA Ácido micofenólico

MTOR Inhibidores de la célula diana de rapamicina en mamíferos

CMV Citomegalovirus

Toxo Toxoplasmosis

EBV Ebstein Bar Virus

VHZ Virus Herpes Zoster

VDRL Sífilis

HBV Virus de hepatitis B

HCV Virus de hepatitis C

HSV Virus herpes simple

TB Tuberculosis

BLEE Espectro extendido de beta lactamasas

SAMR Staphylococcus metilino resistente

TAC Tomografía axial computarizada

BAL Lavado bronquioalveolar

TMP SMX Trimetropim sulfametoxazol

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La falla cardíaca avanzada es un síndrome clínico multifactorial (1) que se encuentra en aumento en los últimos años (2) debido a la mayor longevidad de la población (1). La prevalencia de esta patología es de 6.6% y 4.8% en hombres y mujeres mayores de 60 años respectivamente (1). Por este motivo se ha generado avance en cuanto al tratamiento médico estándar así como también el manejo intervencionista a fin de mejorar la supervivencia en estos pacientes que se encuentran en etapa avanzada terminal (1)(3). La sobrevivencia a un año de estos es de un 50% (2). Una opción óptima de manejo puede ser el uso de dispositivo duradero de asistencia ventricular en pacientes de edad avanzada, sin embargo, el trasplante cardíaco sigue siendo la mejor opción terapéutica en pacientes más jóvenes por superar la supervivencia a un 80% en el primer año y a 50% en 10 años (1).

Dentro de las causas más frecuentes de trasplante cardíaco se encuentra la cardiopatía no isquémica, isquémica, valvulopatías y la cardiopatía congénita en adultos (2)(3).

La edad promedio de trasplante cardíaco es de 54 años y no ha cambiado con el tiempo, sin embargo, la distribución real por edad de los receptores de trasplantes si cambió, ya que una mayor proporción de pacientes en sus 60 y 70 años ha recibido un trasplante de corazón durante la última década (1)(3).

El éxito del trasplante de órganos sólidos ha sido impulsado por los avances en la atención multidisciplinaria, los criterios de selección mejorados, las técnicas quirúrgicas refinadas junto con la introducción de terapias antimicrobianas efectivas y el desarrollo de nuevos agentes inmunosupresores, sin embargo, esta última también aumenta la susceptibilidad a las complicaciones infecciosas como factor de riesgo (4).

Los pacientes sometidos a trasplante deben recibir terapia inmunosupresora de inducción, mantenimiento o antirechazo (4)(5). Los regímenes se encuentran diseñados para brindarle al paciente una potencia adicional durante los primeros días y semanas después del trasplante, ya que en este período es cuando el rechazo del aloinjerto es mayor (6).

Dentro de las complicaciones posoperatorias, entre las más frecuentes se encuentran las infecciones(7). Éstas usualmente se dividen en tres períodos; el periodo posterior al trasplante correspondiente al primer mes donde se atribuyen principalmente a agentes nosocomiales, el periodo intermedio de dos a seis meses por patógenos oportunistas y el periodo tardío de más de seis meses que se atribuyen a agentes patógenos de la comunidad (8). El riesgo de infección

después del trasplante de corazón es mayor en el primer año y es la causa principal de mortalidad temprana (4).

La incidencia de infección después del trasplante de órganos sólidos se ve afectada por una serie de factores: el tipo de órgano trasplantado, el nivel de inmunosupresión, la necesidad de terapia adicional para disminuir el rechazo y la aparición de complicaciones quirúrgicas, entre otros.

La inmunosupresión puede hacer que los patógenos latentes se reactiven, incluso muchos años después del trasplante (tuberculosis u hongos endémicos). Por lo tanto, es importante identificar dichas infecciones antes del trasplante para desarrollar estrategias preventivas para estos pacientes.

Además de favorecer una nueva infección o una reactivación presente en el receptor, los órganos trasplantados pueden transmitir microorganismos del donante. El mayor riesgo en el desarrollo de la infección es la exposición a un patógeno donante cuando el receptor está en riesgo de infección primaria (ausencia de inmunidad preexistente).

En los últimos 20 años, se ha logrado un progreso significativo en la reducción del riesgo de infección en pacientes con trasplante de corazón (4). En los esfuerzos por reducir la mortalidad debida a la infección en pacientes con trasplante cardíaco, se debe dar prioridad a la prevención y al tratamiento preventivo de estas infecciones.

De acuerdo con la información anterior, la detección de infecciones antes del trasplante del donante y del receptor, la vacunación y la vigilancia en los periodos posoperatorios del trasplante, así como la profilaxis antibiótica e identificación de los factores de riesgo puede presentar un impacto en la reducción de infecciones y por ende la incidencia de mortalidad.

El síndrome de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento ha ido en aumento significativo; el trasplante cardíaco es la mejor medida terapéutica en etapa avanzada y terminal. Es de suma importancia tratar de determinar las causas infecciosas más frecuentes que pudieran aumentar la morbimortalidad.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

- Evaluar los factores de riesgo y las complicaciones de las infecciones en los pacientes trasplantados de corazón durante el primer año del Hospital Calderón Guardia al año 2019.

1.2.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y condiciones de salud de los pacientes trasplantados de corazón.
- Caracterizar los factores de riesgo relacionados con las infecciones.
- Describir las características y complicaciones de las infecciones de la población en estudio.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Insuficiencia cardíaca

2.1.1 Definición

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo y multisistémico, resultado de la contractilidad y / o relajación ventricular deteriorada (9) ya sea por patología funcional o estructural (10). La insuficiencia cardíaca en general es el resultado de la disfunción del músculo cardíaco que se caracteriza por dilatación ventricular y / o hipertrofia, congestión venosa y suministro inadecuado de oxígeno (9)(11).

En cuanto a las manifestaciones cardinales de la insuficiencia cardíaca, los principales síntomas son la disnea y la fatiga; provocando intolerancia al ejercicio, edema, congestión pulmonar y esplácnica con edema periférico en la mayoría de los casos, sin embargo no todos los pacientes se presentan con datos sugestivos de sobre carga de volumen (9)(11)(10).

Cuando nos referimos a insuficiencia cardíaca es importante tener presente que como síndrome que es, no existe una prueba diagnóstica única, ya que su diagnóstico es en gran parte basado en una historia clínica minuciosa y en un examen físico completo.

El síndrome clínico de ICC puede ser consecuencia de una serie de trastornos multifactoriales como pericardio, miocardio, endocardio, valvulopatías y anormalidades basadas en el metabolismo, pero la mayor cantidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen manifestaciones y síntomas debido a la disfunción miocárdica del ventrículo izquierdo (12)(11)(10)(2).

2.1.2 Terminología basada en Fracción de Eyección

La terminología principal utilizada para describir la insuficiencia cardíaca se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (13). La fracción de eyección es el volumen sistólico dividido por el volumen diastólico final. En pacientes con contracción y vaciado reducidos del VI (es decir, disfunción sistólica), el volumen sistólico se mantiene mediante un aumento en el volumen diastólico final (porque el VI se dilata), es decir, el corazón expulsa una fracción más pequeña de un volumen mayor. Cuanto más grave es la disfunción sistólica, más se reduce la FE de lo normal y, en general, mayor es el volumen diastólico y sistólico final (7)(11).

La FE se considera un factor de gran importancia en ICC, no solo por brindar pronóstico, sino porque la mayoría de los estudios basados en tratamientos clasifican a los pacientes según el rango de valor de la FE (ver tabla 1).

Tabla 1. Sub clasificaciones de la insuficiencia cardíaca basada en la fracción de eyección (4).

CLASIFICACIÓN	FE %	DESCRIPCIÓN
ICC con FE reducida	<40	ICC sistólica
ICC con FE conservada	>50	ICC diastólica
a) borderline	41 a 49	Grupo intermedio
b) mejoría	>40	Previamente ICC con FE reducida

Fuente: elaboración propia modificado de (16).

2.1.2.1 Terminología con Fracción de Eyección reducida

En aproximadamente la mitad de los pacientes con ICFeR, grados variables de agrandamiento del VI se pueden ver acompañados (10)(14)(15). La definición de ICFeR ha variado, sin embargo, en términos generales se define como el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca que se acompaña de una fracción de eyección menor o igual a 40% (2). Las personas con disfunción sistólica del VI comúnmente también tienen elementos de disfunción diastólica (6). La enfermedad arterial coronaria con antecedente de infarto de miocardio es la causa más importante de ICFeR, pero existen muchos otros factores de riesgo que pueden conducir a un agrandamiento del VI y una fracción de eyección reducida (16)(17).

2.1.2.2 Terminología con Fracción de Eyección conservada

En pacientes con insuficiencia cardíaca clínica, los estudios estiman que la prevalencia de ICFeP es aproximadamente de un 50% con un rango de variabilidad entre 40% a 71% (18)(10). El término ICFeP se ha clasificado de forma variable como FE > 50%; este término surge a partir de pacientes que no tenían una FE completamente normal pero que tampoco tenían una reducción significativa en la función sistólica (10).

Los pacientes con una FE en el rango de 40% a 50% representan un grupo intermedio llamado borderline. Estos pacientes a menudo son tratados por factores de riesgo subyacentes, comorbilidades y con una terapéutica médica similar al utilizado en pacientes con ICFeR.

Existen criterios para establecer el diagnóstico de ICFeP, los cuales incluyen (18):

- a) signos y síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca
- b) evidencia ecocardiográfica de FEVI normal

- c) evidencia de disfunción diastólica anormal del VI determinado por ecocardiograma o cateterismo cardíaco.

Parte del diagnóstico de esta terminología es poder realizar un abordaje con diagnóstico diferencial para excluir posibles causas no cardíacas que se manifiesten como insuficiencia cardíaca; lo que vuelve este diagnóstico el más desafiante de todos (19)(20).

La causa más frecuente de ICFEp es la hipertensión arterial, sin embargo, existen otros factores de riesgo como EAC, Diabetes Mellitus y obesidad que son altamente prevalentes en esta población (21).

Existe otro subgrupo con ICFEp que previamente se encontraban con FEr. Estos pacientes con mejoría o recuperación en la FE pueden ser clínicamente distintos de aquellos con FE persistentemente preservada o reducida. Se necesita más investigación para caracterizar mejor a estos pacientes (11) (12) (13).

2.1.3 Clasificación

Cuando nos encontramos ante un síndrome de insuficiencia cardíaca, la clasificación se basa en dos importantes rubros: la funcionabilidad basada en síntomas y las etapas que evidencia la progresión de la enfermedad (10)(9)(21).

Tanto las etapas ACCF / AHA de la IC (2) (14) como la clasificación funcional de la New York Heart Association proporcionan información útil y complementaria sobre la presencia y la gravedad de la insuficiencia cardíaca.

La clasificación de la ACCF/AHA (ver tabla 2) describe las fases de desarrollo de la IC según los cambios estructurales y los síntomas (11). Un hecho importante de mencionar es que las etapas de esta clasificación son progresivas e inviolables, es decir, una vez que el paciente pasa a una etapa superior no puede tener regresión (2) (16). Conforme se progresa en cada etapa, hay asociación con una supervivencia reducida y así mismo existe un aumento en las concentraciones de péptidos natriuréticos atriales (22)(23).

Tabla 2. Etapas de la insuficiencia cardíaca según la ACC/AHA.

A	Riesgo de IC alto, pero sin enfermedad estructural cardíaca o síntomas de insuficiencia cardíaca
B	Enfermedad cardíaca estructural sin signos o síntomas de IC
C	Enfermedad cardíaca estructural con signos previos o presencia de síntomas de IC
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

Fuente: tomada directa de (16).

La clasificación funcional de la NYHA mide la gravedad de los síntomas en las personas con cardiopatía estructural; síntomas que se ven agravados principalmente en estadios C y D. Es una evaluación subjetiva y a diferencia de la escala ACC/AHA, esta clasificación puede cambiar con frecuencia durante períodos cortos de tiempo y es un predictor independiente de mortalidad (10)(15)(11) ya que se ha visto que pacientes en clase I-II pueden asociar mayor mortalidad que los pacientes que se presentan con mayor limitación funcional (ver tabla 3).

Tabla 3. Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física.

Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar

Fuente: tomada directa de (16).

2.1.4 Epidemiología

2.1.4.1 Prevalencia

La prevalencia de insuficiencia cardíaca aumenta considerablemente en relación con la edad, independientemente de la definición utilizada (16). Se estima aproximadamente un 1-2% de la población adulta en países desarrollados y aumenta más de un 10% en personas mayores de 70 años. Una actualización del 2013 de la AHA estimó que había 5.1 millones de personas con IC en los Estados Unidos en el año 2006. Se estima que hay 23 millones de personas con IC en todo el mundo (11)(24) y se prevé que la prevalencia de insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos aumente en las próximas cuatro décadas, con un estimado de 772,000 nuevos casos de insuficiencia cardíaca proyectada para el año 2040 (16).

La raza negra tiene el mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (16). En el estudio ARIC, la tasa de incidencia por 1,000 años-persona fue más baja entre las mujeres blancas (25) y más alta entre los hombres negros (17), y los negros tuvieron una mayor tasa de mortalidad a 5 años que los blancos (26). La IC en hombres y mujeres negros no hispanos tiene una prevalencia de 4.5% y 3.8%, respectivamente, versus 2.7% y 1.8% en hombres y mujeres blancos no hispanos, respectivamente (17) (18).

2.1.4.2 Mortalidad

Aunque la supervivencia ha mejorado, las tasas absolutas de mortalidad por IC siguen siendo aproximadamente del 50% dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico (27). En el estudio ARIC, las tasas de letalidad de 30 días, 1 año y 5 años después de la hospitalización por IC fueron del 10,4%, 22% y 42,3%, respectivamente (17). En otros estudios de cohorte de población con datos de mortalidad a 5 años, la supervivencia para la etapa A, B, C y D de IC fue del 97%, 96%, 75% y 20%, respectivamente (10)(13).

La ICfEp parece estar asociada con un mejor pronóstico que la ICfEr (mortalidad anual 8 a 9 % versus 19 %) en algunos informes (19), ciertos meta análisis sugieren que la mortalidad de ICfEp es aproximadamente un 30% más baja que la de ICfEr (19) (20).

2.1.4.3 Hospitalizaciones

La insuficiencia cardíaca es el diagnóstico primario en más 1 millón de hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos (2). Los pacientes hospitalizados por IC tienen un alto riesgo de rehospitalización por todas las causas, con una tasa de reingreso de 1 mes del

25% (2) (20). En 2013, las visitas al consultorio médico por insuficiencia cardíaca costaron \$ 1.8 mil millones. El costo total de la atención de IC en los Estados Unidos supera los \$ 30 mil millones anuales, con más de la mitad de estos costos gastados en hospitalizaciones (51).

2.1.4.4 Epidemiología en Costa Rica

El REINAC CR es un registro prospectivo en curso y respaldado por la Asociación costarricense de Cardiología y declarado de interés público por el Ministerio de Salud de Costa Rica, que actualmente incluye pacientes con ICC de los hospitales de Costa Rica. El primer informe recolectó pacientes del 2016 al 2017. En este registro se incluyeron casi 700 pacientes. La presencia de factores de riesgo cardiovascular y otras patologías asociadas fue muy común. La causa subyacente de IC más frecuente fue cardiopatía isquémica, seguida por hipertensión.

La mayoría de los pacientes tenía clase funcional II o III de la NYHA. Si bien se realizó un ecocardiograma en todos los pacientes con IC, en la mitad de ellos no se determinaron los niveles de péptidos natriuréticos. En alrededor del 55% de los pacientes no se identificó ningún factor precipitante de IC descompensada. El crecimiento de IC en nuestro país es cada vez mayor, muy compatible con la estadística mundial (28). Aún se encuentra pendiente la estadística del año 2017 al 2018.

2.1.5 Manejo general

2.1.5.1 Estilo de vida

Las recomendaciones para la modificación del estilo de vida se basan principalmente en estudios observacionales y fundamentos fisiológicos, ya que se han realizado escasos ensayos aleatorios sobre los efectos de la modificación del estilo de vida. Los principios recomendados son el dejar de fumar y restricción de alcohol. Con mayor evidencia se recomienda la restricción de ingesta de sodio a < 3 g por día. Además, se sugiere restricción de líquidos solo en pacientes con IC refractaria (estadio D, clase IV).

2.1.5.2 Terapia farmacológica

Los objetivos de la terapia farmacológica de ICFe son mejorar los síntomas (incluido el riesgo de hospitalización), retrasar o revertir el deterioro de la función miocárdica y reducir la mortalidad (15)(11)(10).

Dentro de los fármacos utilizados para mejorar síntomas se encuentran: los diuréticos, los betabloqueantes, los inhibidores de la ECA, los BRA, los ARNI, la hidralazina más nitrato, la digoxina y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. La prolongación de la supervivencia del paciente se ha documentado con betabloqueantes, inhibidores de la ECA, ARNI, hidralazina más nitrato y antagonista de los receptores de mineralocorticoides. La evidencia en cuanto al beneficio del uso de diuréticos en supervivencia es limitada.

2.1.5.3 Terapia con dispositivos

2.1.5.3.1 Desfibrilador automático implantable

Se utiliza para la prevención primaria o secundaria de muerte súbita cardíaca. Estos dispositivos están indicados en pacientes con antecedente de arritmia ventricular grave, miocardiopatía en fase dilatada y disfunción ventricular con alto riesgo de arritmias graves.

2.1.5.3.2 Terapia de resincronización cardíaca

Puede mejorar los síntomas y la supervivencia en pacientes seleccionados que están en ritmo sinusal y tienen una fracción de eyección ventricular izquierda reducida y una duración prolongada del QRS. La mayoría de los pacientes que satisfacen los criterios para la implantación de TRC también son candidatos para un DAI y reciben un dispositivo combinado (11).

2.1.5.4 Rehabilitación cardíaca

Las guías recomiendan para pacientes con IC estable NYHA de clase II a III que no tienen arritmias avanzadas y que no tienen otras limitaciones para hacer ejercicio, un programa de rehabilitación cardíaca. Los efectos beneficiosos del ejercicio se observan con niveles altos o bajos de entrenamiento, y son evidentes tan pronto como tres semanas después del entrenamiento. Actualmente no hay suficientes datos para recomendar la rehabilitación cardíaca para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (11).

2.1.5.5 Insuficiencia cardíaca refractaria

Aunque la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida responden al tratamiento médico óptimo, algunos pacientes no mejoran o experimentan una rápida recurrencia de los síntomas. Estos pacientes tienen síntomas en reposo o con un esfuerzo mínimo y a menudo requieren hospitalizaciones prolongadas repetidas para un tratamiento intensivo.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria y las posibles opciones, como el trasplante cardíaco, sigue siendo la mejor opción terapéutica en pacientes más jóvenes por superar la supervivencia a un 80% en el primer año y de 50% en 10 años (1). Se ha demostrado que el trasplante de corazón en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento médico prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida (29).

2.2 TRASPLANTE CARDÍACO

2.2.1 Generalidades

El trasplante cardíaco sigue siendo el tratamiento de elección para muchos pacientes con insuficiencia cardíaca en etapa terminal con capacidad funcional gravemente afectada a pesar de la terapia médica óptima y uso de dispositivos intracardíacos. Aunque persisten las barreras para la supervivencia a largo plazo, el resultado entre los receptores de trasplantes ha mejorado durante varias décadas como resultado de una cuidadosa selección de receptores y donantes, avances en la inmunosupresión, la prevención y el tratamiento de infecciones.

2.2.2 Historia

Los primeros pasos necesarios para el trasplante cardíaco, los dieron Alexis Carrel y Charles Guthrie a principios del siglo XX en la Universidad de Chicago, quienes comenzaron a realizar anastomosis de los vasos sanguíneos y diseñaron una técnica de trasplante de corazón, colocando el órgano en el cuello (30)(31).

En 1933, Mann y colaboradores, realizaron experimentos en la Clínica Mayo y en la Universidad de Georgetown y luego Demikhov en Rusia realizó esas y otras intervenciones (32)(31) de trasplante aún más ingeniosas, sin la ayuda de circulación extracorpórea, tecnología, en ese entonces, aún no descubierta. Fue hasta que Shumway y Lowe en los laboratorios de la Universidad de Stanford, definieron los pasos necesarios para dicho procedimiento haciéndolo en animales logrando que estos sobrevivieran.

Se realizó el primer trasplante ortotópico de corazón humano a humano el 3 de diciembre del año 1967, a través de Christian Barnard y su equipo médico en el Hospital Groote Schuur, Ciudad del Cabo (33)(34); convirtiéndose en el evento médico más publicitado del mundo. Este evento histórico exitoso permite demostrar al mundo que la intervención tenía un fundamento científico y era una alternativa viable en el tratamiento de una gran cantidad de pacientes cardiopatas (31).

2.2.2.1 Historia en CR

En Costa Rica, el primer trasplante de corazón ocurre el 8 de marzo de 1991, en el Hospital México bajo la dirección del médico Longino Soto Pacheco, quien continuó trabajando en este campo por varios años, donde una de sus primeras pacientes sobrepasó los 26 años de trasplante (32).

El Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, ante su área de atracción tan extensa, recibe continuamente gran cantidad de pacientes con cardiopatías descompensadas con una urgente necesidad de intervención tanto médica como quirúrgica (32). A partir del año 2005, los miembros del equipo de trasplante reinician sus estudios en este campo incluyendo desde la parte teórica hasta la parte práctica con animales de laboratorio consiguiendo finalmente realizar el primer trasplante cardíaco en agosto del año 2007 (32).

2.2.3 Epidemiología

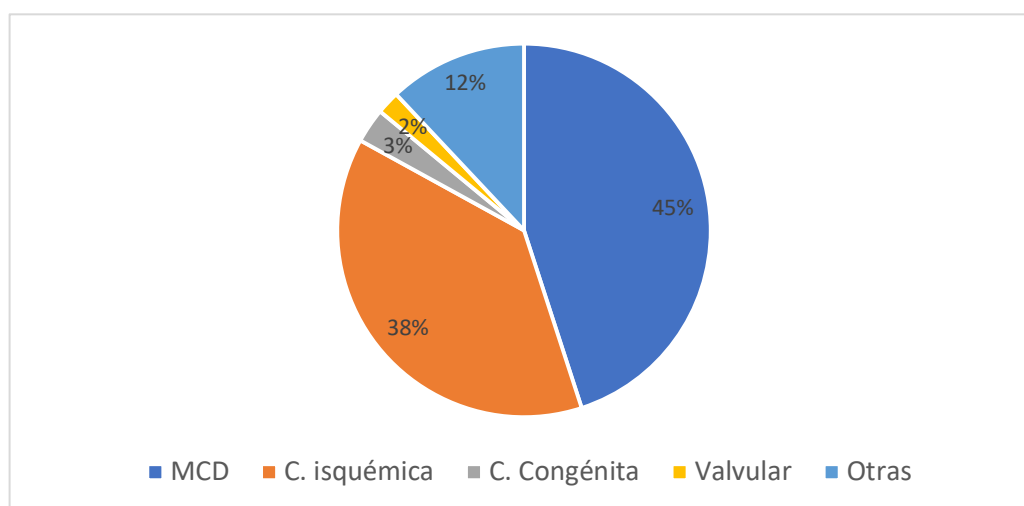


Figura 1. Indicaciones para el trasplante cardíaco (3)

Como explica la figura 3, en los últimos 5 años, la miocardiopatía no isquémica ha sido la principal causa de enfermedad cardíaca en los receptores adultos de trasplante cardíaco, la miocardiopatía isquémica fue el segundo diagnóstico más frecuente seguido por cardiopatía congénita en adultos, cardiopatía valvular y retrasplante como otras causas(3).

La distribución de los principales diagnósticos para los que se realiza el trasplante de corazón ha cambiado significativamente con el tiempo. La miocardiopatía isquémica representó más del 50% de todos los trasplantes a finales de la década de 1980, mientras que la miocardiopatía no isquémica se ha convertido en la principal indicación con el tiempo. Este cambio gradual hacia el trasplante para la miocardiopatía dilatada ha sido constante en los últimos años y se ve en las diferentes ubicaciones geográficas. Es probable que la disminución del uso de nicotina, las nuevas terapias para la cardiopatía isquémica tanto de revascularización como a nivel de terapia farmacológica y, en particular, tratamiento adicional proporcionado por el campo evolutivo del soporte circulatorio mecánico han influido en la selección de pacientes para trasplante (3).

2.2.4 Sobrevida

En el informe de registro más reciente, la mediana de supervivencia para los trasplante de corazón realizados entre 1982 y junio de 2015 fue de 11 años para los receptores adultos (3). La supervivencia del paciente ha mejorado constantemente desde la década de 1980, con tasas de supervivencia a un año que ahora superan el 85% para pacientes adultos. Las mayores ganancias de supervivencia se limitan a los primeros 6 a 12 meses.

Existen ciertos factores en el receptor y el donante que están asociados con un peor pronóstico después del trasplante, por ejemplo, los pacientes que se someten a un trasplante por miocardiopatía no isquémica tienen el mejor pronóstico, mientras que los pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita, miocardiopatía restrictiva que se someten a un trasplante tienen una supervivencia inferior en comparación con otros pacientes (3).

2.2.5 Indicaciones y contraindicaciones de trasplante

De forma general, el trasplante cardíaco está indicado en enfermos portadores de una cardiopatía grave en situación terminal, con una grave incapacidad física al esfuerzo, sin otras alternativas de tratamiento médico y/o quirúrgico, y sin otras enfermedades asociadas que contraindiquen o limiten la práctica de este tratamiento (37).

Los recientes avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca (fármacos, dispositivos de resincronización, desfibriladores implantables) han producido importantes mejoras

en cuanto a la supervivencia de estos pacientes y mejora en la calidad de vida. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la mortalidad durante el primer año tras el trasplante cardíaco oscila entre el 15 y 20%, lo cual dificulta asegurar qué grupo de pacientes se beneficiaría realmente del trasplante (36) (37).

Las indicaciones absolutas enumeradas a continuación son entornos clínicos en los que el trasplante cardíaco es generalmente el tratamiento de elección (35). Las indicaciones relativas son configuraciones en las que se sugiere sopesar los riesgos y beneficios del trasplante cardíaco junto con otras opciones de manejo.

Indicaciones absolutas: (36).

- Compromiso hemodinámico por IC
 - Choque cardiogénico refractorio
 - Dependencia de inotrópicos endovenosos para adecuada perfusión de los órganos
 - Consumo pico de oxígeno $<10\text{ml/kg/min}$ en pacientes en tratamiento con beta bloqueadores
 - Consumo pico de oxígeno $<12\text{ml/kg/min}$ en pacientes que no toleran tratamiento con beta bloqueadores
- Isquemia aguda que limita la actividad rutinaria y no susceptible de revascularización
- Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas

Indicaciones relativas:

- Consumo pico de oxígeno de 12 – 14 ml/kg/min y limitación para las actividades de la vida diaria.
- Inestabilidad recurrente entre el balance de líquidos y la función renal no debida al incumplimiento del paciente en régimen médico.
- Angina inestable recurrente no susceptible de revascularización

Indicaciones insuficientes:

- Baja FEV1
- NYHA III-IV
- Angina de esfuerzo estable con FE $<20\%$
- Arritmias ventriculares previas

En cuanto a las contraindicaciones para el trasplante cardiaco (ver tabla 4), son cada día más escasas, por ello se prefiere hablar de condiciones que aumentan la morbilidad y/o mortalidad postrasplante y que solas o combinadas pueden hacer desestimable el trasplante. En la práctica, la mayoría de los programas de trasplante diferencian entre contraindicaciones absolutas y contraindicaciones relativas (37)(36)(38).

Las infecciones sistémicas activas son contraindicación temporal hasta que se hayan resuelto, debido al tratamiento inmunosupresor, que favorece la mala evolución de ellas. La infección por el VIH es una contraindicación relativa, y debe ser valorada de forma individual según el grado de afectación orgánica y el estadio de la enfermedad (39).

Si el paciente tiene antecedentes de enfermedad tumoral, es necesario descartar evidencia de enfermedad residual, recurrencia o metastásica durante el tiempo suficiente para considerar que el proceso está en remisión (39) (38).

La diabetes mellitus insulino dependiente, aunque no es una contraindicación absoluta para el trasplante cardiaco, empeora el pronóstico. El tratamiento crónico con corticoides dificulta el control metabólico de estos enfermos, además de presentar una mayor incidencia en las infecciones y complicaciones vasculares que disminuyen la expectativa de vida (39) (38).

La cirrosis hepática establecida y la insuficiencia renal avanzada (creatinina $> 2,5$ mg/dl o aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) se asocian a mala evolución postrasplante y se consideran contraindicaciones absolutas para trasplante cardiaco, excepto si es posible practicar un trasplante de hígado o riñón (39) (38).

La enfermedad pulmonar previa puede dificultar la extubación postoperatoria y aumentar el riesgo de infección. El FEV1 $< 40\%$ del predicho, una capacidad vital forzada $< 50\%$ de lo normal, una capacidad de difusión de oxígeno $< 40\%$ de la teórica, a pesar de un tratamiento óptimo, contraindican de forma absoluta el trasplante cardiaco (39) (38).

Tabla 4. **Contraindicaciones para trasplante cardíaco**

Absolutas	Relativas
Enfermedades sistémicas con mal pronóstico	Peso > 150% del peso ideal
Hipertensión arterial pulmonar aguda e irreversible	
Neoplasias malignas con posibilidades de recidiva	Infección por el VIH no controlado
Infección activa no controlada	Diabetes mellitus sin afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
Diabetes mellitus con afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)	Enfermedad aterosclerótica ligera-moderada cerebral o vascular periférica
Enfermedad aterosclerótica aguda cerebral o vascular periférica	Virus de la hepatitis C de alto riesgo
Enfermedad pulmonar aguda ($FEV_1 < 40\%$, $CVF < 50\%$)	Enfermedad renal en hemodiálisis (posibilidad de trasplante combinado)
Alto riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos	Cirrosis (posibilidad de trasplante combinado cardiohepático)
Consumo abusivo y activo de tabaco, alcohol, cocaína u otras drogas	Edad biológica > 65-70 años
Expectativa de vida inferior a cinco años con independencia de su enfermedad cardíaca	

Fuente: elaboración propia modificada de (39).

2.2.6 Inmunosupresión

En la inmunosupresión, el objetivo principal es prevenir o tratar el rechazo del aloinjerto cardíaco mientras se minimizan las toxicidades de los medicamentos, así como las principales secuelas de la supresión inmune, es decir, infección y neoplasia maligna. La mayoría de los regímenes inmunosupresores utilizados clínicamente consisten en una combinación de varios agentes simultáneamente y el diseño del régimen sigue varios principios generales.

Los regímenes inmunosupresores se pueden clasificar como inducción, mantenimiento o anti-rechazo. La terapia de inducción proporciona una supresión inmune posoperatoria intensa, mientras que los regímenes de mantenimiento se usan durante toda la vida del paciente para prevenir el rechazo agudo y crónico.

2.2.6.1 Terapia de inducción

El 50 % de los programas de trasplante de corazón emplean terapia de inducción durante el período postoperatorio temprano (6). El objetivo de la terapia de inducción es proporcionar inmunosupresión intensa cuando el riesgo de rechazo de aloinjerto es mayor.

Desde una perspectiva clínica, las principales ventajas de la terapia de inducción son permitir el inicio retardado de fármacos inmunosupresores nefrotóxicos en pacientes con función renal comprometida antes o después de la cirugía y proporcionar cierta flexibilidad con respecto al destete temprano de glucocorticoides.

En la actualidad, la terapia de inducción que ha venido en aumento son los antagonistas de los receptores de IL 2, utilizándose en aproximadamente un 30% (3). El agente actualmente disponible, basiliximab, es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al receptor IL 2 de linfocitos T, bloquea la unión de IL 2 al complejo receptor, y exhibe sus efectos inmunosupresores inhibiendo la mediación de IL 2.

Se han realizado revisiones con ensayos en donde se comparaba el antagonista del receptor de IL 2 versus ninguna inducción y lo que se logró documentar fue un posible rechazo agudo (39)(40). Este rechazo agudo fue significativamente menos frecuentemente con el antagonista del receptor de IL 2 versus ninguna inducción, sin un mayor riesgo de infección (41).

2.2.6.2 Terapia de mantenimiento

Desde que se realizó el primer trasplante cardíaco en el mundo en 1967, se han logrado avances significativos en el cambio de fármacos que proporcionan una inmunosupresión amplia con agentes novedosos que permiten una inhibición selectiva de la activación y proliferación de linfocitos. Esta selectividad ha resultado en un marcado aumento en la supervivencia del paciente debido a una disminución en la incidencia de infecciones oportunistas potencialmente mortales y episodios de rechazo.

La mayoría de los protocolos inmunosupresores de mantenimiento emplean un régimen de tres medicamentos que consiste en un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), una agente antimetabolito (micofenolato mofetilo o azatioprina) y dosis decrecientes de glucocorticoides durante el primer año después del trasplante.

Inhibidores de calcineurina

- Tacrolimus

Ejerce su efecto inmunosupresor al inhibir la calcineurina, que normalmente es responsable de la transcripción de IL 2 y varias otras citocinas, como TNF alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos, macrófagos e interferón gamma. El resultado final es la disminución de la activación y proliferación de linfocitos T en respuesta a aloantígenos y fue aprobado en el 2006 para uso en paciente con trasplante cardíaco.

En un estudio significativo se realizó la comparación entre ciclosporina versus tacrolimus seguidos durante 18 meses logrando documentar una menor incidencia de rechazo celular agudo moderado o severo demostrado por biopsia en comparación con ciclosporina, fármaco que fue desplazado por tacrolimus. En cuanto a los efectos adversos la incidencia de infecciones es mayor en los primeros 6 meses postrasplante ante inmunosupresión más intensa siendo similar tacrolimus y ciclosporina (42).

Antimetabolitos

- Azatioprina

Es un profármaco, donde su antimetabolito se incorpora al ADN e inhibe la síntesis adicional de nucleótidos, evitando así la mitosis y la proliferación de células que se dividen rápidamente, como los linfocitos T y B activados. Se utiliza como agente inmunosupresor en conjunto con glucocorticoides y más comúnmente con un inhibidor de la calcineurina. Este fármaco se debe suspender si el conteo de leucocitos cae por debajo de 3000 / mm³ o un 50% del valor basal por riesgo de infección (40) (41).

- Micofenolato de mofetilo

Ha venido a reemplazar a la azatioprina como el agente antimetabolito preferido. También es un profármaco que se hidroliza rápidamente a su forma activa, el ácido micofenólico. El MPA es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima crítica para la síntesis de novo de nucleótidos de guanina. Los linfocitos carecen de una enzima clave en la ruta de recuperación de guanina y dependen de la ruta de novo para la producción de purinas necesarias para la síntesis de ARN y ADN. Por lo tanto, la proliferación de linfocitos T y B se inhibe selectivamente.

A diferencia de azatioprina, el MMF produce menos afectación medular. El MMF se utiliza en la actualidad en más del 75% de los trasplantados cardíacos, ofrece sobre la azatioprina una mejor supervivencia y una disminución del número de rechazos graves (35).

Inhibidores de señal de proliferación-mTOR

Se ha usado una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la señal de proliferación, o mTOR, en pacientes seleccionados con insuficiencia renal, vasculopatía de aloinjerto cardíaco o neoplasias malignas en un intento de revertir o retrasar la progresión de estas afecciones. Sin embargo, la alta incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco, incluida la cicatrización tardía de la herida esternal después del trasplante, puede limitar el uso generalizado de estos agentes como terapia de novo después del trasplante (43), dentro de esta clase encontramos sirolimus y everolimus.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios no específicos que interrumpen múltiples pasos en la activación inmune, incluida la presentación de antígenos, la producción de citocinas y la proliferación de linfocitos. Aunque los esteroides son altamente efectivos para la prevención y el tratamiento del rechazo agudo, su uso a largo plazo se asocia con una serie de efectos adversos, que incluyen diabetes mellitus de nuevo inicio o empeoramiento, hiperlipidemia, hipertensión, retención de líquidos, miopatía, osteoporosis y una predisposición hacia infecciones oportunistas (44)(44).

2.2.7 Complicaciones del trasplante cardíaco

Las principales causas de morbilidad y mortalidad tempranas y tardías son las infecciones, enfermedad renal aguda / crónica, vasculopatía por aloinjerto cardíaco y malignidad. Los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores como se discutió previamente han disminuido la tasa de rechazo del injerto a sobre expensas de aumentar la cantidad de infecciones y por ende mortalidad (29).

Complicaciones infecciosas

2.2.7.1 Conceptos generales

Es más difícil reconocer la infección en receptores de trasplantes que en personas con función inmune normal, ya que los signos y síntomas de infección a menudo se ven disminuidos. Además, pueden desarrollarse causas no infecciosas de fiebre, como el rechazo de aloinjertos en receptores de trasplantes. La terapia antimicrobiana con frecuencia tiene efectos tóxicos que pueden involucrar interacciones con agentes inmunosupresores (45)(7).

El espectro de posibles patógenos es amplio, y la infección a menudo progresa rápidamente. El diagnóstico microbiológico temprano y específico es esencial para guiar el tratamiento y minimizar la terapia farmacológica no esencial. A menudo se requieren procedimientos de diagnóstico invasivos para un diagnóstico preciso y oportuno (7).

2.2.7.2 Factores de riesgo de infección en conjunto con tamizaje serológico

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos no deben considerarse una población uniforme en términos de nivel de riesgo para sufrir tipos específicos de infección. Este riesgo puede variar a medida que transcurre el tiempo después del trasplante, el tipo, la profundidad de la inmunosupresión y el grado de exposición a diferentes microorganismos. En consecuencia, los factores de riesgo individuales deben tenerse en cuenta para elegir estrategias de profilaxis eficaces y terapias empíricas en diferentes momentos antes y después del trasplante. Algunos de los factores que se han encontrado útiles para estratificar el riesgo de infección se resumen en la tabla 5. Algunos estarán presentes en el huésped o donante antes del trasplante, mientras que otros estarán relacionados con el procedimiento de trasplante y las complicaciones posteriores (7)(46)(45).

Tabla 5. Factores predisponentes de las infecciones en el paciente con trasplante cardíaco

Del receptor previos al trasplante

Edad

Diabetes

Insuficiencia renal

Desnutrición

Ausencia de inmunidad específica (CMV, Toxo, EBV, VHZ)

Infección latente (TB, CMV)

Durante el trasplante

Duración de la cirugía

Infección latente del injerto

Instrumentación (VMI, estancia hospitalaria, catéteres, sondas)

Posterior al trasplante

Inmunosupresión

Infección por virus inmunomoduladores (CMV)

Rechazo del injerto

Fuente: modificada de (46)(8).

2.2.7.2.1 Exposición epidemiológica

- **Infecciones derivadas del donante y detección**

Los órganos trasplantados facilitan la transmisión de infecciones de donantes de órganos. Las infecciones como CMV, TB y Trypanosoma cruzii suelen permanecer latentes en los tejidos trasplantados, también la transmisión puede deberse a una infección activa del donante como viremia o bacteriemia que no se descubrió al momento de la obtención del órgano. La limitante actual está dada por la tecnología disponible y el corto período durante el cual se pueden utilizar los órganos de donantes fallecidos, permitiendo a menudas ocasiones la transmisión hacia el receptor (47)(7).

Todo paciente donador debe tener un tamizaje de:

- serologías de HIV, VDRL, EBV, CMV, HSV, HCV, toxoplasmosis y Chagas
- hemocultivo y urocultivo
- vigilancia estricta de probable foco infeccioso

A pesar del tamizaje solicitado, la seroconversión puede no ocurrir durante las infecciones agudas y la sensibilidad de estas pruebas no es del 100%, por lo que algunas infecciones activas permanecen sin ser detectadas. Algunos órganos que contienen patógenos no identificados se implantarán inevitablemente (48).

- **Infecciones derivadas del receptor y detección**

Los pacientes receptores del órgano pueden manifestar infecciones latentes con la terapia de inmunosupresión. Todo paciente que será sometido a un trasplante debe tener (7)(49):

- vacunación al día
- serologías de HIV, VDRL, CMV, EBV, HSV, HBV, HCV, Chagas y PPD
- hemocultivos y urocultivo
- valorar colonización previa para profilaxis dirigida

Además, los microorganismos endógenos pueden causar una infección grave después del trasplante. Se debe investigar la colonización previa con patógenos multirresistentes (SAMR, gramnegativos productores de BLEE) antes del trasplante, y se debe realizar un intento de descolonización (45) (46).

- **Inmunosupresión**

Como se mencionó previamente, durante la inducción con basiliximab realmente el riesgo de infección es menor a pesar de una mejor protección de rechazo agudo y falla del injerto. Los esteroides a dosis usuales en descenso no tienen tanto riesgo de aparición de infecciones oportunistas sin embargo cuando el paciente presenta rechazo, la dosis de esteroides debe ser muy elevada conduciendo una inmunosupresión celular mayor con riesgo de infecciones causadas por *Listeria*, *Salmonella*, *Legionella*, micobacterias, *Nocardia*, *Cryptococcus neoformans*, *Cándida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Herpesvirus*, *Toxoplasma gondii* y *Strongyloides stercoralis*. Actualmente, sin episodios recientes de rechazo, las infecciones oportunistas relacionadas con los esteroides no son tan comunes (47).

2.2.7.3 Características de las infecciones según etiología

Las infecciones son la principal causa de muerte entre dos meses y seis meses después del trasplante (7). Los tipos de infección en estos pacientes son diversos, incluyendo enfermedades bacterianas, virales comunes adquiridas en la comunidad e infecciones oportunistas poco frecuentes de importancia clínica solo en huéspedes inmunocomprometidos (7)(14). Las infecciones más frecuentes son las bacterianas (43-60%), seguidas de las víricas (40-45%) y, en menor proporción, las fúngicas y las causadas por protozoos (8%).

Al igual que ocurre en los otros tipos de trasplante de órgano sólido, la frecuencia y la etiología de las infecciones varía en relación con el tiempo transcurrido desde el trasplante. Durante el primer mes después de la cirugía las infecciones más comunes son las ocasionadas por bacterias nosocomiales que afectan la herida operatoria, el pulmón o el tracto urinario y que con frecuencia son bacteriémicas y de pronóstico grave (7) (8). Entre el segundo y el sexto mes, cuando la inmunidad está más alterada por el tratamiento inmunosupresor, aparecen infecciones por bacterias oportunistas, herpes virus (particularmente CMV), hongos y protozoos. A partir del sexto mes, si se reduce la inmunosupresión y los pacientes no presentan rechazo, las infecciones más frecuentes son las adquiridas en la comunidad (7) (50).

En la tabla 6 vemos un resumen que explica la distribución de germen con respecto al tiempo.

Tabla 6. Cronología, etiología y momento de aparición de las infecciones postransplante

Período	Primer mes	Del 2.º al 6.º mes	A partir del 6.º mes
Factores de riesgo	Cirugía Ventilación mecánica, catéteres Inmunosupresión	Inmunosupresión Rechazo Alteración de la inmunidad celular	Inmunosupresión Rechazo crónico* Alteración de la inmunidad celular*
Microorganismos causales	Bacterias <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Estafilococo coagulasa negativa <i>Staphylococcus aureus</i> Hongos <i>Aspergillus</i> spp. <i>Candida</i> spp. Virus VHS	Bacterias <i>Nocardia asteroides</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>L. pneumophila</i> Micobacterias Hongos <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> Virus CMV, VHH6, VVZ, adenovirus, virus BK Protozoos <i>Toxoplasma gondii</i>	Bacterias Neumococo, <i>Haemophilus influenzae</i> <i>N. asteroides</i> *, <i>L. monocytogenes</i> *, <i>Legionella pneumophila</i> * Micobacterias* Hongos <i>Aspergillus</i> spp.*, <i>P. jirovecii</i> * Virus VVZ, VR, CMV*, VEB* Protozoos <i>T. gondii</i> *
Infecciones	Infección herida, mediastinitis Neumonías Sepsis del catéter o primarias Colangitis Infecciones urinarias	Neumonías Infecciones víricas diseminadas Gastroenteritis Meningitis	Infecciones comunitarias habituales Neumonías Infecciones cutáneas

Fuente: tomada de (50)(46).

a) *Síndromes infecciosos más frecuentes en trasplante cardíaco*

Infección de vía respiratoria inferior

El pulmón es el órgano donde se localiza la mayoría de infecciones del paciente con trasplante de corazón. La neumonía es una infección grave que actualmente afecta a un 15-30% de los pacientes, con una mortalidad relacionada del 23% (45)(1).

En el posoperatorio inmediato y durante el primer mes, las neumonías más frecuentes son las causadas por bacterias nosocomiales, como *Pseudomonas aeruginosa*, *A. Baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *L. pneumophila* y *S. aureus*. Después del primer mes, suelen presentarse patógenos de la comunidad como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* u oportunistas como *M. tuberculosis*, *P. jirovecii* (46).

La presentación clínica puede diferir según el patógeno. La presentación típica con fiebre puede estar ausente debido a la inmunosupresión. La tos seca está presente con citomegalovirus y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (50). La hemoptisis es más frecuente con neumonía por *Aspergillus*. Las neumonías nosocomiales generalmente tienen una presentación aguda, mientras que *Mycobacterium tuberculosis* tiene una presentación subaguda (50).

Sepsis

A pesar de que la sepsis se ha estudiado ampliamente en las últimas 3 décadas en pacientes con trasplante de órgano sólido, la definición de sepsis nunca se ha validado en estos pacientes (51). Los pacientes con trasplante de órganos sólidos pueden carecer de signos y síntomas clásicos. Probablemente debido a su estado inmunosuprimido, que atenúa la respuesta inflamatoria.

Es menos probable que se presenten con fiebre y leucocitosis, sino más bien con disfunción orgánica. Otra cuestión importante es que muchas otras complicaciones no infecciosas relacionadas con el trasplante pueden imitar la presentación clínica de la sepsis, como la disfunción primaria del injerto y el rechazo (52)(8).

Bacteriemias

Las bacteriemias son frecuentes principalmente en el primer mes del posoperatorio. Suelen ser secundarias a infecciones pulmonares, catéteres, herida quirúrgica o vías urinarias, aunque en un 20% de los casos no se encuentra el foco primario. Los microorganismos que se aíslan más a menudo son los estafilococos y los bacilos gramnegativos (50). Las bacteriemias polimicrobianas o las candidemias son raras pero altamente mortales.

Infecciones de la herida quirúrgica

Las infecciones de la esternotomía se presentan en un 5-30% de los pacientes con trasplante cardíaco y pueden ser graves cuando se propagan al mediastino. Los patógenos responsables son los mismos que afectan a los pacientes posoperados de cirugía cardíaca, y predominan los estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*) y los bacilos gramnegativos (*Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*) (50). La mediastinitis es una complicación grave que se presenta de un 2,5 a 7,5% de los pacientes y puede cursar con bacteriemia, inestabilidad esternal y supuración (45). Es necesario efectuar una TAC torácica para confirmar la extensión de la infección, que siempre debe drenarse quirúrgicamente. También se han descrito mediastinitis por *Nocardia asteroides*, *Aspergillus fumigatus* y otros casos con cultivos convencionales negativos causadas por *Mycoplasma* o *Legionella* (50).

b) Tipo de germen

- **Bacterias**

Son los gérmenes más frecuentes de todos los trasplantes de órgano sólido y las que ocasionan mayor hospitalización y mortalidad.

Dentro de las bacterias gram positivas los microorganismos que habitualmente colonizan la piel y las mucosa como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* pueden causar infecciones de la herida quirúrgica, mediastinitis, infecciones de catéteres, o infecciones sistémicas bacteriémicas. *S. aureus* también puede ocasionar bronconeumonías, endocarditis y espondilodiscitis. El neumococo suele causar neumonías o infecciones pleuropulmonares en los distintos períodos del postrasplante (8). Las celulitis estreptocócica y estafilocócica pueden aparecer en fases más tardías del trasplante debido a la fragilidad cutánea por el tratamiento crónico con corticoides. El enterococo se asocia fundamentalmente con infecciones urinarias, aunque también puede causar bacteriemias, mediastinitis, infecciones de catéteres e infecciones abdominales (7) (50).

- **Hongos**

Las infecciones fúngicas constituyen una complicación muy grave del trasplante cardíaco. Aunque son menos frecuentes que las bacterianas y las víricas, tienen una mortalidad relacionada muy elevada que oscila de un 30 a un 100% (8). En distintas series publicadas en los últimos años, la incidencia de las micosis invasivas oscila entre el 2 y el 15% (53).

La mayoría de infecciones fúngicas, aproximadamente un 90%, ocurren durante los tres primeros meses postrasplante, cuando el nivel de inmunosupresión es máximo, donde *Cándida* es el germen más frecuente. Las infecciones por *Cándida* tienden a ser más tardías con una media de 45 días. Las guías recomiendan que si existe la sospecha de fungemia se inicie tratamiento empírico sin necesidad de esperar reportes positivos en cultivos (7)(53).

Los factores de riesgo para la infección fúngica invasora son el tratamiento con corticoides y antibióticos pretrasplante, la colonización previa con hongos, la situación clínica antes del trasplante, la cirugía complicada, la enfermedad por CMV, el exceso de inmunosupresión, el rechazo crónico y el retrasplante (50).

a) Cándida

La infección por Cándida casi siempre es de origen endógeno y suele iniciarse por la colonización de la piel o las mucosas lesionadas, el tracto gastrointestinal y las vías urinarias. Cándida albicans es la especie más común, aunque cada vez se aíslan con mayor frecuencia otras especies como Cándida tropicalis y/o Cándida parapsilosis. La presentación clínica más frecuente es la candidiasis mucocutánea (8) (51).

b) Aspergilosis

Actualmente, la incidencia de la aspergilosis es aproximadamente del 4-5% y se han descrito brotes nosocomiales. La presentación clínica más frecuente es la manifestación pulmonar invasiva con fiebre, tos no productiva y / o hemoptisis. La infección puede presentarse de forma focal, nodular o bien, como neumonía unilateral o bilateral. La aspergilosis puede diseminarse por vía hematógena o extenderse a estructuras contiguas, como los grandes vasos, y producir hemorragias en ocasiones fatales. La radiografía de tórax inicial puede ser normal o mostrar la aparición de pequeños infiltrados o nódulos periféricos que pueden cavitarse.

Los factores de riesgo para la aspergilosis invasiva en receptores de trasplante de corazón incluyen la colonización con Aspergillus, enfermedad por CMV y hemodiálisis postrasplante (8). El diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes trasplantados se ve obstaculizado por la falta de signos clínicos y radiológicos específicos y la baja sensibilidad de los métodos de diagnóstico basados en cultivos (54). El galactomanano se ha propuesto como marcador sustituto de la aspergilosis invasiva. Sin embargo, con una sensibilidad limitada del galactomanano sérico en pacientes trasplantados, se ha demostrado que el lavado broncoalveolar es altamente sensible (se acerca al 98%). Por lo tanto, en neumonía, siempre se debe evaluar el galactomanano en BAL (55).

c) Otros

La criptococosis es poco frecuente y se presenta casi exclusivamente en el período tardío como una meningitis subaguda con fiebre, cefalea, déficit neurológico y trastornos mentales. La infección por Pneumocystis jirovecii puede causar neumonías intersticiales bilaterales con insuficiencia respiratoria en el curso de los primeros 6 meses postrasplante y durante los períodos de rechazo tratados con dosis altas de corticoides. Antes de la profilaxis generalizada con TMP SMX, su incidencia oscilaba entre el 10 y 40 %, con una mortalidad por encima del 60% pero actualmente esta complicación es excepcional (8)(56). La micosis sistémica regional como Histoplasma capsulatum es de las principales micosis adquiridas en la comunidad en las zonas endémicas.

- **Virus**

- a) **EBV**

El virus de Epstein-Barr se ha relacionado con una amplia gama de complicaciones infecciosas en la población trasplantada, que incluye elevaciones serológicas asintomáticas, síndrome mononucleósico, hepatitis aguda o crónica, neumonitis y síndromes linfoproliferativos. Se estima que dos tercios de los pacientes seronegativos y un 30% de los seropositivos desarrollarán infección por EBV después del trasplante (57)(50).

- b) **CMV**

La infección por CMV es la infección oportunista más frecuente tanto en receptores de trasplante de corazón como de pulmón. Solo es superada por las infecciones bacterianas como causa general de infecciones en receptores de corazón (47). El CMV es uno de los herpesvirus y puede permanecer latente dentro el cuerpo de por vida con una posible reactivación (58). Entre la multitud de factores de riesgo asociados con la enfermedad por CMV, el estado serológico del donante y el receptor es el más importante (seropositivo del donante y seronegativo del receptor para poder brindar el tratamiento por 12 meses).

Se sabe que el CMV aumenta el estado neto de inmunosupresión y puede facilitar la aparición de otras infecciones bacterianas y fúngicas oportunistas. También puede predisponer al rechazo agudo de aloinjerto en receptores de trasplante de corazón. Del mismo modo, se ha informado que está asociado con vasculopatía de aloinjerto cardíaco y bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante de pulmón (59)(8).

Antes de la era de la administración universal de profilaxis, del 30% al 90% de los pacientes seropositivos al CMV tendrían evidencia del virus en la sangre y la mayoría progresaría a la enfermedad. La incidencia y el momento de la infección y la enfermedad por CMV han cambiado en la última década. La mediana del tiempo hasta el inicio de la enfermedad por CMV ha aumentado significativamente después del uso generalizado de la profilaxis universal (60).

- **Parásitos**

- a) *Toxoplasma gondii***

Son especialmente características de los trasplantados cardiacos dado que el riesgo de infección primaria o sea transmisión de la infección de un donante seropositivo a un receptor seronegativo es muy elevado (> al 50%), pues los quistes están presentes en el músculo cardíaco del donante (61)

Suele manifestarse en los primeros tres meses postrasplante, mediante la aparición de fiebre, malestar general, mialgias y síndrome mononucleósico (7) (61).

La posibilidad de toxoplasmosis diseminada debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando aparezca un cuadro séptico con cultivos negativos, en particular si se acompaña de manifestaciones neurológicas y respiratorias y el paciente era seronegativo. La incidencia de toxoplasmosis tras el trasplante cardíaco ha descendido tras el uso sistemático de profilaxis (61).

- b) Enfermedad de Chagas**

La enfermedad de Chagas está causada por *Trypanosoma cruzi*. Este parásito infecta fundamentalmente células de la neuroglía, del sistema mononuclear fagocítico, del tejido cardíaco y del tracto gastrointestinal (50).

La forma de presentación más frecuente es la forma aguda con fiebre, vómitos y diarrea. Sin embargo, en el paciente trasplantado tienen más importancia las formas subagudas (hepatoesplenomegalia, linfadenopatía generalizada, miocarditis o meningoencefalitis) y crónicas (insuficiencia cardíaca, megaesófago y megacolon) (7).

El riesgo de reactivación de la enfermedad parece ser mayor en los receptores seropositivos, particularmente en aquellos sometidos a trasplante cardíaco. Los pacientes con miocardiopatía producida por *T. cruzi* sometidos a trasplante pueden presentar recidivas agudas de la enfermedad de Chagas con manifestaciones clínicas consistentes en fiebre, miocarditis y lesiones cutáneas (50) (51).

2.2.8 Profilaxis Antibiótica

La importancia de los antibióticos profilácticos para la cirugía cardíaca se ha demostrado claramente en una serie de estudios controlados con placebo durante casi 30 años. Las infecciones del sitio quirúrgico y particularmente las infecciones estériles y mediastínicas tienen implicaciones para aumentar significativamente tanto la morbilidad como la mortalidad (62).

La profilaxis antibiótica quirúrgica es un complemento de la técnica quirúrgica, que tiene el objetivo de reducir la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico, minimizar el efecto de los antibióticos sobre la flora bacteriana normal del paciente, minimizar los efectos adversos y causar un cambio mínimo en las defensas del huésped del paciente (63). Más del 50% de los patógenos implicados en las infecciones son el *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo o el *Staphylococcus epidermidis* coagulasa negativo, por lo que la profilaxis antibiótica en estos pacientes es de suma importancia.

Las recomendaciones basadas en evidencia de las guías de the Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series sugieren (62) (63) (65):

- B- lactámico vrs glucopéptido

Un antibiótico beta-lactámico está indicado como un antibiótico único de elección para la profilaxis quirúrgica cardíaca estándar en poblaciones que no tienen una alta incidencia de SAMR. (evidencia IA)

- Diferencias entre cefalosporinas

Entre cefalosporinas de primera generación como cefazolina versus cefalosporinas de última generación se puede afirmar que estas últimas tienen una mejor cobertura gramnegativa y menos grampositiva. Dado que nuestro organismo predominante para las infecciones quirúrgicas cardíacas es un *Staphylococcus* sp, es probable que las cefalosporinas de la generación anterior sean las preferidas para la profilaxis.

- Infección por *Staphylococcus* y uso de Glucopéptidos

Se dice que al menos un tercio de los pacientes colonizados por SAMR tendrán una infección por SAMR relacionada con la atención médica, que es casi 10 veces el riesgo de los pacientes no colonizados. Las Guías recomiendan el uso de vancomicina en aquellas zonas donde haya

alta incidencia de SAMR documentada siempre y cuando se combina con un beta lactámico, limitando el uso de vancomicina a solo una o dos dosis (64)(62).

- Vancomicina como único antibiótico profiláctico

Debido a que la vancomicina es un agente que no tiene ningún efecto sobre la flora gramnegativa, no se recomienda su utilidad como agente exclusivo en la profilaxis quirúrgica cardíaca (evidencia C) (65).

- Mupirocina para la terapia preoperatoria para eliminar la colonización nasal estafilocócica

Se recomienda la administración rutinaria de mupirocina para todos los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardíacos en ausencia de una prueba negativa documentada para la colonización por estafilococos (64)(65).

- Profilaxis universal

TMP-SMX se administra universalmente a todos los receptores de trasplantes que no tienen alergias a las sulfas. TMP-SMX es eficaz para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y proporciona profilaxis efectiva contra otros patógenos, como *Listeria monocytogenes* y *Toxoplasma gondii*.

- Prevención para CMV

La mayoría de las enfermedades por CMV ocurren entre uno y cuatro meses después del trasplante en ausencia de profilaxis antiviral. Los pacientes con mayor riesgo de enfermedad por CMV son aquellos que son seronegativos para CMV (inmunológicamente ingenuos) y reciben un aloinjerto de un donante seropositivo (D + / R-) y aquellos con infección latente por CMV que requieren tratamiento con anticuerpos antilinfocitos como parte de la terapia de inducción o para rechazo de injerto. La infección asintomática es común tanto en la combinación D + / R- como en los receptores seropositivos.

La profilaxis universal con valganciclovir o ganciclovir es el enfoque más común utilizado para prevenir la reactivación del CMV en pacientes en riesgo (por ejemplo, receptores seropositivos al CMV y receptores con donantes seropositivos al CMV). La duración de la terapia antiviral generalmente varía de 3 a 12 meses.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Propósito del estudio

3.1.1 Interrogante a estudiar:

¿Cuáles son las infecciones más frecuentes en pacientes con trasplante de corazón del Hospital R.A. Calderón Guardia?

a. Población: (características)

Los pacientes trasplantados cardíacos del Hospital Dr. R.A Calderón Guardia.

b. Objeto de estudio:

Los expedientes de pacientes trasplantados cardiacos, con infección asociada en el periodo posoperatoria

c. Comparaciones:

Se desconocen

d. Resultados esperables:

Un comportamiento similar a la estadística mundial en cuanto a patógenos y distribución en vista a la temporalidad relacionada con el tiempo del trasplante y sus complicaciones.

3.2 Diseño del estudio

El presente estudio se aborda mediante la utilización de un enfoque observacional retrospectivo. La investigación retrospectiva involucra recolección y estudio de datos, documentos y registros ya existentes; por lo general este tipo de diseño es utilizado para evaluar seguimientos desde el pasado hasta el presente, permite estudiar distintas variables de forma simultánea, así mismo facilita la realización de vigilancia epidemiológica.

3.2.1 Características de la población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia que habían sido sometidos a trasplante cardíaco y que desarrollarán proceso infeccioso en el año posterior al trasplante desde el primer año hasta el año 2019.

3.2.1.1 Criterios de inclusión de los participantes:

- Rango de edad: igual o mayor a 18 años.
- Género: sin restricción de género.
- Etnia: sin restricción de etnia
- Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: no
- Pruebas de laboratorio y Gabinete: No se solicitó ninguna prueba adicional a aquellas que fueron solicitadas o realizadas por los médicos tratantes del caso en específico.
- Otros: haber tenido la atención pretrasplante, control y seguimiento postrasplante en el Hospital Calderón Guardia

3.2.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes pertenecientes a clases especiales o vulnerables (niños menores de 18 años, privados de libertad o pacientes con autonomía disminuida).
- Pacientes que hayan recibido trasplante en bloque pulmonar u otro órgano adicional.
- Pacientes trasplantados cardíacos en otros centros médicos.

3.3 Consideraciones estadísticas

Tabla 7. Variables del estudio

Objetivo	Descriptor	Variable	Indicador
Evaluar los factores de riesgo y las complicaciones de las infecciones en los pacientes trasplantados de corazón durante el primer año del Hospital Calderón Guardia al año 2019.	Evaluación de los factores de riesgo e intervención	Tiempo de inicio de infección	<ul style="list-style-type: none"> • Infección presente en el primer mes, tercer mes, 6 meses y/o al año.
		Germen determinado	<ul style="list-style-type: none"> • Etiología • Resistencia • Recurrencia o recidiva • Reservorio
		Profilaxis previa Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótica • Antiviral • Vacunación • Duración • Antimicrobianos utilizados • Pruebas de sensibilidad al germen
Describir las características sociodemográficas y condiciones de salud de los pacientes trasplantados de corazón.	Características de la población	<ul style="list-style-type: none"> • /Género • Edad • Lugar de atención • Antecedentes Patológicos • Diagnóstico y etapa. 	<ul style="list-style-type: none"> • /Género M/F • Edad en años. • Servicio de atención inicial. • Antecedentes patológicos personales. • Uso de dispositivo intracardiaco previo. • Inducción de inmunosupresión • Tamizaje de infecciones previo a trasplante
Caracterizar los factores de riesgo relacionados con las infecciones.	Características microbiológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Lugar • Cultivos • Tratamiento (inmunosupresión y antibioticoterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lugar de infección • Sitio de toma de cultivos • Inicio previo de antibióticos • Germen aislado • Tiempo en relación a trasplante del cuadro infeccioso. • Tratamiento inmunosupresor al momento de la infección.
Describir las características y complicaciones de las infecciones de la población en estudio.	Evolución clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones asociadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro de la función cardíaca • Mortalidad al mes, 3 meses, 6 meses y al año.

3.3.1 Método para el análisis de datos.

- Las variables cualitativas se expresaran como distribuciones de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) y las variables cuantitativas (continuas) a través de medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango, mínimo y máximo).

3.3.2 identificación de participantes, reclutamiento y consentimiento

1. Método de identificación y reclutamiento

- Por medio de una base de datos ya realizada por el equipo de trasplante corazón – pulmón del Hospital Calderón Guardia.
- Se procederá a revisar cada uno de los expedientes, y se tomaran los datos tanto clínicos, laboratorio e intervenciones realizadas.

2. Protocolos paralelos.

No hay protocolos paralelos.

3. Competencia del participante.

El participante no tendrá contacto con el investigador, ya que toda la información será recolectada del expediente clínico.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

4.1.1 Características sociodemográficas

En el período de agosto del año 2007 a julio del 2019 se documentó un total de 32 pacientes sometidos a trasplante de corazón y atendidos en el HCG, de estos se localizaron 22 expedientes. Dentro de las características de género de la población 15 son hombres y 7 mujeres. En cuanto a edad al momento del trasplante, el 50% de los valores se encuentran por encima y por debajo de 42.2. Tomando en cuenta la procedencia geográfica de los pacientes, San José fue la más prevalente. En el cuadro 1 se detallan las características sociodemográficas de la muestra, siendo significativamente de nacionalidad costarricense.

Tabla 8. Características demográficas de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.

Variable	Cantidad	
	(n=22)	%
Género		
Masculino	15	68,2%
Femenino	7	31,8%
Mediana de edad en años (IQR)	42,2	(39,7 - 52,6)
Provincia de residencia		
San José	7	31,8%
Alajuela	3	13,6%
Cartago	3	13,6%
Guanacaste	2	9,1%
Puntarenas	3	13,6%
Limón	4	18,2%
Nacionalidad		
Costarricense	20	90,9%
Extranjero	2	9,1%

Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

4.1.2 Antecedentes clínicos de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco

4.1.2.1 Comorbilidades y dispositivos de asistencia ventricular

Dentro de la población trasplantada estudiada, la mitad de los pacientes presentaban una miocardiopatía no isquémica dilatada que llevó a trasplante cardíaco; como segunda comorbilidad la hipertensión arterial y posterior la cardiopatía de causa isquémica. Solo se documentó diabetes mellitus en un paciente ya que la mayoría de pacientes diabéticos encontrados fueron posterior al tratamiento inmunosupresor.

En cuanto al uso de dispositivo intracardíaco la distribución fue muy similar, un poco menos del 50% de los trasplantados fueron sometidos a terapia de asistencia ventricular donde a la mayoría se les colocó un desfibrilador automático implantable, no se realizó el estudio de criterios e indicaciones de los mismos (ver cuadro 2).

Tabla 9. Antecedentes de los pacientes con trasplante cardíaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio 2019.

Variable	Cantidad	
	(n=22)	%
Comorbilidades asociadas		
Enfermedad de tejido conectivo	0	0,0%
Cardiopatía congénita	1	4,5%
Dislipidemia	1	4,5%
DM	1	4,5%
Miocardiopatía hipertrófica	1	4,5%
Valvulopatía	4	18,2%
Cardiopatía isquémica	5	22,7%
HTA	6	27,3%
Miocardiopatía dilatada	11	50,0%
Uso de Dispositivo		
Intracardíaco previo al trasplante		
No	11	50,0%
DAI	10	45,5%
TRC	1	4,5%

Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

4.1.1.2 Antecedente de tamizaje serológico

En el cuadro 3, se analizaron los tamizajes serológicos previo al trasplante. El 100% de los pacientes sí se les realizó tamizaje sin embargo no a todos los pacientes se les solicitaron las mismas pruebas serológicas. Dentro de los resultados el 72% de la muestra obtuvo positividad de anticuerpos de tipo IgG para CMV, de igual porcentaje la positividad de EBV. Ningún paciente fue positivo para *Trypanosoma cruzi* sin embargo una cantidad importante de los pacientes no se sometió a esta prueba. El único paciente con serologías positivas para hepatitis de tipo B fue un paciente conocido portador crónico del virus desde su infancia. Sólo un paciente fue positivo a pruebas de colonización por SAMR nasal y axilar previo al trasplante, sin embargo a gran cantidad nuevamente no se logró tomar esta muestra.

Tabla 10. Tamizajes realizados a los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.

Tamizajes	Cantidad	
	(n=22)	%
Tamizaje de infecciones previo a trasplante	22	100,0%
Hep B	1	4,5%
Hep C	0	0,0%
CMV IgG	16	72,7%
Herpes I	9	40,9%
Herpes II	4	18,2%
Toxoplasmosis	12	54,5%
Tamizaje por <i>S. aureus</i> nasal y/o axilar	1	4,5%
Chagas	0	0,0%
EBV	16	72,7%

Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

4.1.3 Tratamiento relacionado con el trasplante

De 22 pacientes estudiados, 4 de ellos tuvieron historia de mala adherencia al tratamiento, no hubo como tal abandono completo. El 100% de los pacientes fue sometido a terapia inmunosupresora de inducción, un 72% incluyendo un antagonista del receptor de IL 2 en conjunto con esteroides y solamente un 27.3% recibió inducción con esteroides como terapia única.

En cuanto a la relación receptor / donador de IgG de CMV, el 100% de los receptores de órgano se les realizó el tamizaje para CMV específicamente, sin embargo solo 4 pacientes de 22 se les realizó tamizaje al donante cadavérico cuyo dato clínico apareciera en el expediente. Solamente 1 de ellos el receptor fue IgG negativo con donante IgG positivo.

En relación con el antibiótico profiláctico solamente en un paciente no se documentó en el expediente físico la colocación del mismo, se desconoció si transoperatoriamente recibió antibioticoterapia. Los pacientes que recibieron ganciclovir como profilaxis a CMV fueron 18 pacientes en total, la profilaxis contra SAMR fueron 12 y la profilaxis contra BGN fueron 13, solamente un paciente recibió profilaxis con Tenofovir por su antecedente de hepatitis B (ver cuadro 4). Es importante recalcar que el tiempo promedio de antibiótico profiláctico fue de 2.11 días con una desviación estándar de 0.66, o sea muy similar entre todos los pacientes, ya que no se había documentado germen que ameritaba cambio de antibiótico en sus primeros dos días postoperatorios y además el cambio de ganciclovir por valganciclovir fue aproximadamente igual de dos días, este último ya con una duración mayor para profilaxis.

Tabla 11. Variables relacionadas con el tratamiento en el primer años post-trasplante de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.

Variable	Cantidad	
	(n=22)	%
Abandono de Tx o mal apego durante el primer año post-trasplante	4	18,2%
Terapia inmunosupresora de inducción	22	100,0%
Basiliximab / Solumedrol	16	72,7%
Solumedrol	6	27,3%

Relación Receptor / Donador

CMV IgG - / +	1	4,5%
CMV IgG + / -	1	4,5%
CMV IgG + / +	2	9,1%
Sin datos	18	81,8%

Tx antibiótico profiláctico peritrasplante

No	1	4,5%
Cefalotina	2	9,1%
Cefalotina + Ganciclovir	6	27,3%
Cefotaxime + Ganciclovir	1	4,5%
Cefotaxime + Vancomicina + Ganciclovir	2	9,1%
Cefotaxime + Vancomicina + Ganciclovir + Tenofovir	1	4,5%
Vancomicina	1	4,5%
Vancomicina + Ganciclovir	8	36,4%

Promedio de duración del tratamiento \pm DS 2,11 \pm 0,66

Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

4.1.4 Caracterización de las infecciones y complicaciones

En este estudio se sometieron los 22 expedientes encontrados, 2 de ellos no tuvieron infección documentada a la fecha durante el primer año post trasplante ni posterior, por lo tanto 90.9% de la población estudiada tuvieron una primera infección. Es importante mencionar que el tiempo promedio del trasplante a las infecciones documentadas fue sumamente variable, la desviación estándar es muy amplia indicando que existe una dispersión de datos y el tiempo es muy distinto entre sí, sin embargo, si presenta una correlación en aumento de días con respecto a la primera, segunda, tercera infección y la cantidad de pacientes infectados con respecto al tiempo descendiendo aproximadamente de un 40 a 50% con respecto al primer evento; se podría decir que el tiempo promedio de meses con la primera, segunda y tercera infección sería los primeros 3 meses, posterior a los 6 meses y posterior a los 8 meses respectivamente.

4.1.4.1 Caracterización de la primera infección en los pacientes trasplantados cardíacos

En relación con el primer evento infeccioso, 13 de los pacientes (65%) tuvieron una infección de vía respiratoria inferior donde el germen más frecuentemente aislado fue BGN, los pacientes que tuvieron germen aislado por CGP los 3 fueron SAMS. Como segunda opción tenemos bacteriemia y la infección de piel con respecto a la esternotomía fue nula en este estudio (ver cuadro 5).

De los 3 pacientes que no requirieron internamiento, uno de ellos fue una infección del tracto urinario con urocultivo positivo y tratamiento ambulatorio, los otros dos fueron infección por CMV asintomático que recibió tratamiento ambulatorio y su hallazgo fue ante carga viral de rutina y el otro paciente fue una infección por hongos tipo tiña cruris en tratamiento con Itraconazol. El tiempo de estancia hospitalaria en estos pacientes fue prolongada, como la mayoría de infecciones fue postrasplante mediato el tiempo promedio ronda los 18 días (ver cuadro 5).

El tratamiento antibiótico indicado al inicio de los síntomas o a la sospecha de la infección en la mayoría de los pacientes fue sensible al germen aislado, casi todos los pacientes recibieron terapia antibiótica que con el resultado de la prueba de sensibilidad se pudo descalonar a otro antibiótico para evitar resistencia, de igual manera con alta sensibilidad ambos. Aquellos datos donde no es sensible al antibiótico fueron consecuencia de no lograrse aislamiento de germen específico (ver cuadro 5).

En cuanto a las complicaciones asociadas a las infecciones, 6 de los pacientes tuvieron un deterioro temporal de la función cardíaca medida por ecocardiograma evidenciándose una

disminución de la fracción de eyección, los otros 6 pacientes asociaron mortalidad y solamente 1 paciente presentó rechazo agudo que lo llevó a una inmunosupresión mayor. Los demás 7 pacientes no tuvieron complicaciones (ver cuadro 5). La causa de mortalidad de los 6 pacientes fue muy variable entre sí según la infección.

Con respecto a los síntomas asociados (ver Gráfico 1), 13 pacientes tuvieron síntomas de infección de vías respiratorias inferiores que manifestaron disnea y tos de manejo conjunta; esto correlaciona con la infección más frecuente explicada previamente.

4.1.4.2 Caracterización de la segunda infección en los pacientes trasplantados cardíacos

En relación con el segundo evento infeccioso, se puede valorar que la cantidad de pacientes infectados fue descendiendo, solamente un 50% de la población total estudiada fue afectada con una segunda infección. Siguió prevaleciendo con un 63% la infección de vía respiratoria inferior, o sea, una estadística similar comparada a la primera infección (ver cuadro 5).

Se documentaron 4 pacientes con infección fúngica, de estos dos fueron bacteriemias por *Candida albicans* y parapsilosis, los otros dos fueron asociados a gérmenes oportunistas como Histoplasmosis y Aspergilosis pulmonar los cuales fallecieron. Los otros 4 pacientes con germen aislado de tipo BGN. El único CGP aislado de vía respiratoria fue nuevamente un SAMS (ver cuadro 5).

En cuanto a la estancia hospitalaria, el único paciente que no requirió internamiento fue el que se infectó por CMV, sin síntomas y diagnosticado mediante prueba de carga viral por rutina; con tratamiento oral ambulatorio y sin complicaciones. El tratamiento antibiótico fue sensible en un 81.3% de los pacientes (ver cuadro 5).

Con respecto a los síntomas asociados (ver Gráfico 1), los dos prevalentes fueron nuevamente tos y disnea, el único con dolor local fue en el paciente con infección de piel.

4.1.4.3 Caracterización de la tercera infección en los pacientes trasplantados cardíacos

La cantidad de pacientes trasplantados que presentaron una tercera infección fue de un 22.7% del total, con un valor nuevamente mayor en cuanto a la infección de vía respiratoria inferior. En esta tercera infección el tipo de germen fue más variable, documentándose un

Estreptococo mitis y una *Cándida albicans*, el resto de infecciones no se lograron aislar germen por lo que la sensibilidad no pudo ser valorada (ver cuadro 5).

Lo más importante en estos datos es que el 100% de los pacientes infectados fallecieron, y los síntomas que presentaron al momento del diagnóstico fue de igual manera muy variables, documentándose fiebre y disnea (ver gráfico 1).

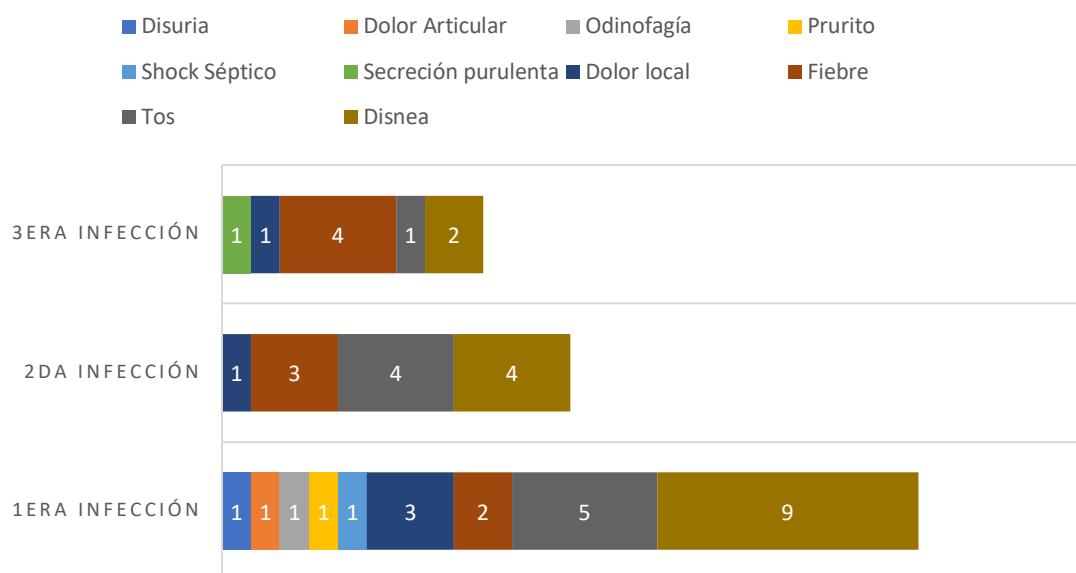
Tabla 12. Características de las infecciones en el primer años post-trasplante de los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.

	1era Infección		2da Infección		3era Infección	
	Cantidad		Cantidad		Cantidad	
Variable	(n=20)	%	(n=11)	%	(n=5)	%
Tiempo promedio a infección ±DS	102,9 ± 298,4		206,6 ± 299,4		223,4 ± 250,0	
Tipo de infección						
Artritis séptica	1	5,0%	0	0,0%	1	20,0%
Asociada a catéter	0	0,0%	1	9,1%	0	0,0%
Piel (otro sitio fuera de la herida)	2	10,0%	1	9,1%	1	20,0%
Sangre	4	20,0%	2	18,2%		0,0%
Vía respiratoria inferior	13	65,0%	7	63,6%	3	60,0%
Vías urinarias	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%
Requirió internamiento						
No	3	15,0%	1	9,1%	0	0,0%
Sí	17	85,0%	10	90,9%	5	100,0%
Estancia promedio ±DS	18,0 ± 10,2		22,9 ± 8,6		24,0 ± 12,2	
Duración promedio del tratamiento ±DS	10,0 ± 6,8		31,6 ± 52,7		13,8 ± 12,9	
Tipo de germen aislado						
Virus	1	5,0%	1	9,1%	0	0,0%
CGP	3	15,0%	1	9,1%	1	20,0%
BGN	7	35,0%	4	36,4%	0	0,0%
Hongos	2	10,0%	4	36,4%	1	20,0%
Otros	1	5,0%	1	9,1%	0	0,0%

Variable	1era Infección		2da Infección		3era Infección	
	Cantidad (n=20)	%	Cantidad (n=11)	%	Cantidad (n=5)	%
Sensibilidad de antibiótico dentro del perfil del antibiótico usado						
No	4	20,0%	2	18,2%	0	0,0%
Sí	14	70,0%	9	81,8%	2	40,0%
Sin datos	2	10,0%	0	0,0%	3	60,0%
Complicaciones asociadas a la infección						
Deterioro temporal de la función cardiaca	6	30,0%	6	54,5%	0	0,0%
Mortalidad	6	30,0%	2	18,2%	5	100,0%
Rechazo agudo	1	5,0%	0	0,0%	0	0,0%

Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

Figura 2. Síntomas al momento del diagnóstico del proceso infeccioso, en los pacientes con trasplante cardiaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.



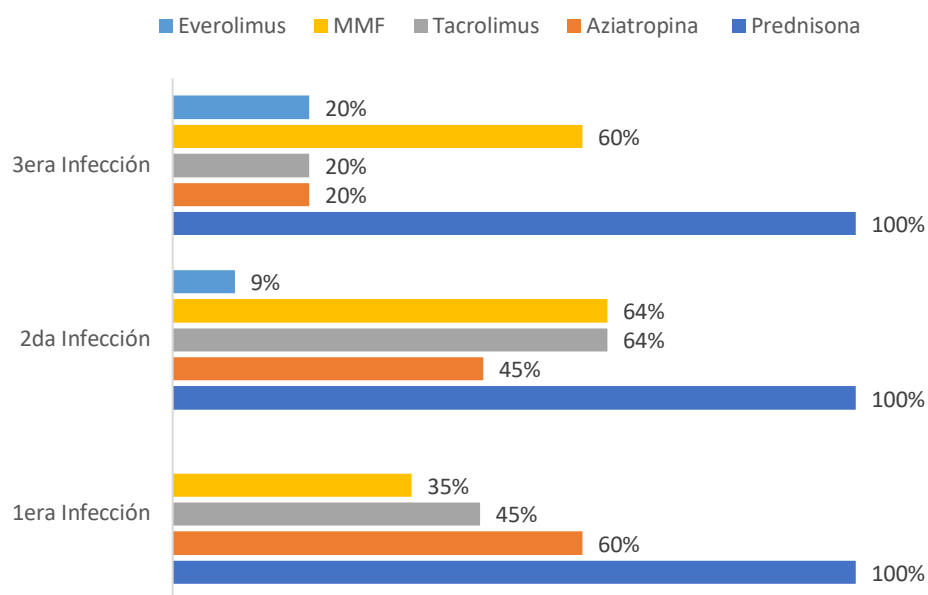
Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

4.1.5 Tratamiento inmunosupresor durante el diagnóstico de infección

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, existe un protocolo ya reglamentado del tratamiento postrasplante, donde todos los pacientes reciben esteroides por eso el 100% en los tres eventos infecciosos se encontraban con tratamiento con prednisona. En la primera infección el segundo agente inmunosupresor más usado fue azatioprina y esto porque dentro del protocolo junto con los esteroides es el tratamiento que se utiliza en los primeros tres días postrasplante mientras no haya contraindicaciones como mielosupresión, por eso vemos que conforme avanza los días y aparecen nuevos eventos infecciosos la azatioprina viene en descenso hasta ser superada por el micofenolato de mofetilo.

Los pacientes que estaban con Everolimus se encuentran en la segunda y tercera infección y esto es debido a que se sustituyó el Tacrolimus por Everolimus por toxicidad renal. No se encontraron pacientes con Ciclosporina en su tratamiento.

Figura 3. Tratamiento inmunosupresor utilizado al momento del diagnóstico del proceso infeccioso, en los pacientes con trasplante cardíaco efectuado en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, en el periodo de enero del 2007 a julio del 2019.



Fuente: Elaboración propia de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes trasplantados del HCG.

4.2 Discusión

4.2.1 Características sociodemográficas

En este estudio se contó con la participación de 17 hombres y 9 mujeres que recibieron un trasplante cardíaco en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia entre los años 2007 y 2019. En relación con la estadística de la insuficiencia cardíaca, en la literatura hay mayor predisposición por el sexo masculino a padecer de cardiopatía que el sexo femenino (11), similar al presente estudio.

En Estados Unidos los receptores de trasplante cardíaco corresponden más frecuentemente entre los 50 y los 64 años de edad, con una media de 54 aproximadamente (3). El promedio de edad al momento del trasplante en el presente estudio fue de 42.2 años, lo cual no concuerda con estas estadísticas; sin embargo, lo anterior probablemente se debe a que el tamaño de la muestra de este estudio es considerablemente muy pequeña. Es relevante mencionar que en el estudio, los pacientes que tenían menor de 40 años tenían menor complicación post operatoria.

En cuanto a la provincia de mayor procedencia realmente no tiene importancia estadística pues no existe un estudio similar en Costa Rica de trasplante cardíaco que tome en cuenta otros hospitales, además que en este momento el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia es el único a nivel nacional que se encuentra activo como centro receptor de trasplantes cardíacos.

4.2.2 Comorbilidades y dispositivos de asistencia ventricular

En Estados Unidos, la indicación más frecuente de trasplante cardíaco es cardiopatía de tipo no isquémica en un 53.3%, seguido de cardiopatía isquémica en un 37%, posterior a enfermedad congénita y valvulopatía (3). Se difiere de otros lugares como por ejemplo Colombia, donde hace dos años la causa más frecuente permanecía siendo cardiopatía isquémica (1). En este estudio se logró documentar que un 50% de la causa de trasplante cardíaco era de cardiopatía dilatada o no isquémica, con un 23% aproximado de cardiopatía isquémica. Se difiere a la estadística estadounidense en la cardiopatía valvular, donde se documentaron 4 pacientes con este tipo de patología.

La prevalencia de cardiopatía no isquémica como indicación principal para trasplante es de suma importancia puesto que si se compara con la estadística estadounidense, Costa Rica

está contando con un avance muy positivo en el abordaje y tratamiento de la cardiopatía isquémica con clínicas de falla cardíaca y terapia de revascularización temprana, logrando reemplazar la causa isquémica como primera opción.

Si es importante mencionar que un factor de riesgo para infecciones en este tipo de pacientes es la presencia de diabetes, sin embargo en este estudio solo se reportó un paciente, y lo más probable es que aquellos pacientes con diabetes mal controlada no fueran candidatos a trasplante por afectación orgánica (39).

En cuanto al uso de dispositivo intracardíaco la estadística es muy similar a América del Sur, donde el 50% de los trasplantados fueron sometidos a terapia de asistencia ventricular (1).

4.2.3 Antecedente de tamizaje serológico

A todos los pacientes en este estudio se les realizó tamizaje, sin embargo no a todos se les realizaron las mismas pruebas. Se concluye que no existe un protocolo de tamizaje para estos pacientes previo al trasplante, incluso muchos de ellos fueron sometidos a la cirugía sin resultados de estas pruebas, a pesar de que varios ya se encontraban hospitalizados anteriormente o en control en servicios de consulta externa.

En la literatura se sustenta que a todos los pacientes se les deben realizar pruebas de laboratorio para detectar evidencia de exposiciones infecciosas pasadas o infecciones activas para determinar el riesgo de infección en el receptor del trasplante (66)(67) . La detección del citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus de la varicela zoster, la toxoplasmosis, la histoplasmosis y la enfermedad de Chagas se utilizan como guías para las estrategias profilácticas después del trasplante en lugar de las terapias previas al trasplante. Las serologías de EBV son útiles para estratificar el riesgo de trastornos linfoproliferativos posteriores al trasplante (67).

4.2.4 Tratamiento relacionado con el trasplante

4.2.4.1 Terapia de Inducción

El basiliximab se empezó a utilizar en Costa Rica entre los años 2012 y 2013, es un fármaco de inducción relativamente nuevo. El 100% de la población estudiada recibió terapia con inducción, como dato valioso de la estadística, solamente un paciente falleció de rechazo celular agudo en el año 2011 donde se utilizó únicamente solumedrol. Podemos concordar con la literatura, que el uso de antagonista de IL 2 ha disminuido el riesgo de rechazo celular en estos pacientes (3).

4.2.4.2 Relación receptor / Donador

De la muestra estudiada, 18 pacientes no contaban con esta relación. No se logró obtener información del donante y tampoco fue visible en el expediente. 2 de los pacientes fueron positivizados previamente por CMV (receptor +) y solamente 1 era receptor negativo.

La literatura indica que el factor de riesgo esencial es el estado serológico de receptor y donante, se han realizado estudios de pacientes con alto riesgo de infección por CMV (D+ / R-) que tras de haber completado 3 meses de profilaxis anti CMV las tasas de enfermedad posterior por CMV oscilaron entre un 29% y un 86%. A pesar de que en las citas se realicen cargas virales consecutivas es importante este dato para brindarle el tiempo de profilaxis adecuado a los pacientes de alto riesgo (50)(60), además porque la relación nos permite estimar el tiempo total de profilaxis que varía de 3 a 12 meses.

4.2.4.3 Tratamiento antibiótico peritrasplante

Con respecto al uso de profilaxis peritrasplante, se utilizó glucopéptido como opción única en 9 pacientes, este dato es importante ya que se encuentra diferido de las guías de la Sociedad de Cirujanos Torácicos, donde recomiendan el uso de vancomicina en conjunto únicamente con un beta lactámico, incluso si hay evidencia de alergia al beta lactámico debe valorarse vancomicina con un aminoglucósido ya que la vancomicina no produce efecto protector contra bacilos gram negativos (64), además se puede utilizar en pacientes donde la incidencia de SAMR sea alta o se haya documentado colonización previa, valorando que en este estudio a 14 pacientes no se les realizó tamizaje de cultivo nasal / axilar para SAMR.

Otro dato importante es que existe evidencia IA de utilizar como primera opción cefalosporina de primera generación en estos pacientes, en este estudio se utilizó cefalosporina en 12 pacientes de 22 en total (65) (62).

En la prevención para CMV, la estadística de este estudio nos señala que a 18 pacientes no se les realizó relación donador / receptor para CMV, sin embargo a 19 pacientes se les colocó ganiclovir como fármaco profiláctico. No se tomó dato del tiempo total de profilaxis en cada paciente, cuyo valor hubiera sido de gran utilidad para poder determinar el riesgo de CMV una vez finalizada la profilaxis.

El tiempo de profilaxis antibiótica es de aproximadamente dos días, tiempo sujeto a lo recomendado en las guías (63) (65).

4.2.5 Caracterización de las infecciones y complicaciones

En este estudio la desviación estándar del tiempo transcurrido entre trasplante e infección fue muy amplia entre los pacientes, probablemente por ser una muestra pequeña los cambios generaban una amplia diferencia entre sí. Esto es lamentable estadísticamente hablando, debido a que se pierde la relación de tiempo con el germen aislado en comparación con la literatura. Sin embargo el valor del tiempo aproximado entre la primera, segunda y tercera infección es de aproximadamente 3, 6 y 8 meses respectivamente. La estancia hospitalaria por cada infección fue mayor de 20 días, mencionando que muchas infecciones fueron consecutivas desde su ingreso, produciendo en varios pacientes estancias mayores a un mes.

En relación al primer evento infeccioso (aproximadamente los primeros 3 meses) el 65% de los pacientes tuvo neumonía, síndrome infeccioso más frecuente en trasplante de órgano sólido (45) y donde además el germen que más se aisló fue BGN como *Pseudomona aeruginosa*, *K. Pneumoniae* y CGP coagulasa negativo (50) (51); conclusiones semejantes a la literatura.

No se documentó mediastinitis en la primera infección, probablemente al uso de profilaxis antibiótica para evitar infecciones del sitio de la herida quirúrgica, infección que tampoco sumó en esta categoría (65).

En relación con las bacteriemias, la literatura indica que corresponden a un 20% de las infecciones en trasplante cardíaco (50), en este estudio el valor de bacteriemias fue de un 20%, sin embargo, si difiere en relación al germen, debido a que es más frecuente el cultivo por BGN

y estafilococo y en este paciente de manera muy temprana (un mes posterior al trasplante) se tuvo un CMV en carga viral y una candidemia por *Cándida albicans*, que si es frecuente en los primeros 90 días post trasplante (7)(53).

Con respecto a la mortalidad, en la primera infección, según este estudio fue de un 35%, una mortalidad muy elevada en comparación con los estudios a nivel mundial, donde la mortalidad a 30 días ronda de un 5 a un 10% (1).

El segundo proceso infeccioso: la inmunosupresión fue menor, por lo tanto la cantidad de infecciones fue también menor, el tiempo aproximado de este evento fue de 3 a 8 meses de haberse realizado el trasplante. La estadística si cambió de una manera importante con la literatura, debido a que el germen más frecuente fueron hongos compartidos con BGN, solamente permaneció la predisposición por infectar vías respiratorias inferiores (50).

Los hongos que se documentaron en este estudio fueron Aspergilosis pulmonar a los 2 meses del trasplante, Histoplasmosis a los 8 meses postrasplante y Candidiasis a los dos meses, similar al tiempo que se evidencia (7)(54)(55). La mortalidad como era esperable fue mayor en estos pacientes que a los que presentaron otro germen.

En la tercera infección hay pérdida de valor estadístico debido a que en la mayor cantidad de pacientes no se logró el aislamiento del germen, llamando la atención que hubo un 100% en los pacientes infectados. La estadística mundial nos dice que la mortalidad a 30 días en trasplante cardíaco es de un 5 a un 10%, estando el 82,5% de los enfermos vivos en un año y un 75,3% a los 5 años, un 58,9 a los 10 años y un 44,1% a los 15 años del trasplante. En la actualidad, la supervivencia media del corazón supera los 10 años (1)(68).

CAPÍTULO V

LIMITACIONES

5.1 Limitaciones

La principal limitante de este estudio radicó en la recopilación de datos de la revisión de los expedientes clínicos, esto porque:

- Durante la búsqueda de los expedientes totales que eran 32, 6 no se lograron localizar.
- De los expedientes revisados muchos se encontraban segregados de diferentes tomos de los cuales aparecían únicamente el último tomo donde no se podía recopilar información inicial del trasplante y necesaria para el valor estadístico

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

- Entre los meses de agosto del 2007 y julio del 2019 se realizaron 32 trasplantes cardíacos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.
- En la población de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco existe un predominio del sexo masculino, una edad promedio de 42 años, siendo la miocardiopatía dilatada la indicación más frecuente de trasplante cardíaco.
- Dentro de los factores de riesgo evaluados en este estudio, se concluye que los pacientes menores de 40 años tienen menores complicaciones infecciosas en comparación con los pacientes de mayor edad. El tamizaje serológico de infecciones previo al trasplante es limitado por lo que en ciertos pacientes se desconoció la inmunidad con gérmenes de alto riesgo infeccioso. La estancia hospitalaria en los tres eventos infecciosos fue mayor de tres semanas con mayor riesgo de gérmenes nosocomiales. La inmunosupresión es el factor de riesgo más importante tanto en el abordaje pre, peri y post operatorio en estos pacientes, a fin de evitar el rechazo del injerto.
- La infección más frecuente en el primer año postrasplante es la de vías respiratorias inferiores, donde el germen más frecuente es el BGN. El Hospital Calderón Guardia presenta una baja incidencia de SAMR en los pacientes trasplantados cardíacos.
- Las infecciones son causa de deterioro de la funcionalidad del injerto en un 50% de los pacientes.
- En este estudio existió una alta mortalidad en el año postrasplante, de aproximadamente de 59% asociado a infecciones.

6.2 Recomendaciones

- Se debe tamizar a todo paciente con ICC que pueda ser candidato a trasplante cardíaco desde su llegada al servicio de emergencias, hospitalización o bien en control de consulta externa.
- Se debe fomentar la realización del protocolo estandarizado de pruebas serológicas y tamizaje de colonización por SAMR para solicitar previo al trasplante, así como la información serológica del donante para conocer el tiempo de profilaxis y el riesgo de manifestación de CMV a futuro.
- Aumentar la vigilancia de los pacientes trasplantados en el tercer período postrasplante (posterior a los 6 meses).
- Mejorar la profilaxis a expensas de no utilizar glucopéptido como único antibiótico profiláctico debido a la baja incidencia de SAMR.

Referencias Bibliográficas

1. Gómez JE, Flórez N, Olaya P, Jaramillo S, Chica J, Ramos M, et al. Early mortality in heart transplant [Internet]. Vol. 24, Revista Colombiana de Cardiología. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.05.011>
2. Lee SJ, Kim KH, Hong SK, Hankins S. Evaluation of a Heart Transplant Candidate. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(12):1–7.
3. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report-2011. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2011;30(10):1078–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.003>
4. Moayed Y, Gomez CA, Fan CPS, Miller RJH, Bunce PE, Tremblay-Gravel M, et al. Infectious complications after heart transplantation in patients screened with gene expression profiling. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.006>
5. Pham MX, Valantine H a. Induction and maintenance of immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *UpToDate*. 2013;1–17.
6. Aliabadi A, Grömmel M, Cochrane A, Salameh O, Zuckermann A. Induction therapy in heart transplantation: Where are we now? *Transpl Int*. 2013;26(7):684–95.
7. Fishman JAMD. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients Medical Progress. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(25):2601–14. Available from: http://ezproxy.library.usyd.edu.au/login?url=http://search.proquest.com/docview/223931283?accountid=14757%0Ahttp://dd8gh5yx7k.search.serialssolution.com?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&rft_id=info:sid/ProQ%3Ahealthcompleteshell&rft_val_fmt=
8. Alsaeed M, Husain S. Infections in Heart and Lung Transplant Recipients. *Crit Care Clin* [Internet]. 2019;35(1):75–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.08.010>
9. Lee CS, Auld J. Heart Failure: A Primer. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2015;27(4):413–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2015.07.009>
10. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803–69.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(16):e147–239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
12. Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2015;50(4):787–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2015.07.012>
13. Ponikowski A del G de TP, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2016;69(12):1167–1167. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.014>
14. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, et al. Infectious Complications among 620 Consecutive Heart Transplant Patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2002;33(5):629–40.
15. 2005 WRITING COMMITTEE MEMBERS, Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, et al. Aha Chf 2005-2009. *Circulation* [Internet]. 2009;119(14):e391–479. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192065>
16. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5(2):167–73.
17. Cleland JGF, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(SUPPL. 2):7–14.

18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
19. Ambrose JA, Martinez EE. Current Perspective. *Clin Imaging*. 2004;2000–4.
20. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75.
21. Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: Insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070–7.
22. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350(9088):1349–53.
23. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001;111(4):274–9.
24. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*. 2013;127(1).
25. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *J Am Med Assoc*. 2004;292(3):344–50.
26. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994–2003. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):418–24.
27. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–72.
28. Sánchez MOS, Chaves DQ, Chaves GC, Sánchez LL, Tumminelli LM. Registro nacional de insuficiencia cardíaca de Costa Rica . El estudio RENAIC CR. 2017;19.
29. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: Indications and outcomes. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1120–8.
30. Venuta F, Van Raemdonck D. History of lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2017;9(12):5458–71.
31. Salas-Segura D, Suen MS, Salazar-Vargas C. Trasplante cardíaco (Cardiac transplant). *Acta Med Costarric* [Internet]. 2008;50(4):253–6. Available from: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50n4/3805.pdf>
32. Buchanan E. The operation: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. Author: C N Barnard. *S Afr Med J*. 2017;107(12):1041–4.
33. Rica C. Apuntes sobre la historia de la cirugía cardíaca en. 2014;56(3):96–100.
34. Brink JG, Hassoulas J. Cardiovascular Historical Review Topics Article The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town. 2009;20(1):31–6.
35. José R, Lázaro B, Pocovi SR, Cabeza PM, Fernández JL, Mejuto EC, et al. Trasplante cardíaco. 2011;18(2):91–102.
36. Mehra MR, Jessup M, Gronda E, Costanzo MR. Rationale and Process: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates-2006. *J Hear Lung Transplant*. 2006;25(9):1001–2.
37. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2016;35(1):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
38. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122(2):173–83.
39. Penninga L, Ch M, Gustafsson F, Gluud C, Da S. Immunosuppressive T-cell antibody

- induction for heart transplant recipients (Review). 2013;(12).
40. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind trial of basiliximab in heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2005;24(9):1297–304.
41. Favaloro L. Trasplante Cardíaco (Heart Transplant). *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2010;63(5):621.
42. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients - A large European trial. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1387–97.
43. Kuppahally S, Al-Khaldi A, Weisshaar D, Valentine HA, Oyer P, Robbins RC, et al. Wound healing complications with de novo sirolimus versus mycophenolate mofetil-based regimen in cardiac transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(5 1):986–92.
44. Teuteberg JJ, Shullo M, Zomak R, McNamara D, McCurry K, Kormos RL. Aggressive steroid weaning after cardiac transplantation is possible without the additional risk of significant rejection. *Clin Transplant*. 2008;22(6):730–7.
45. Muñoz P, Fernández NS, Fariñas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2012;30(SUPPL.2):10–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70077-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70077-0)
46. Borroto Díaz G, Barceló Acosta M, Guerrero Díaz C, Ponce Pérez P. Infecciones en el trasplante renal. *Rev Cubana Med*. 2002;41(3):162–6.
47. Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection-The challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol [Internet]*. 2014;10(11):663–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2014.159>
48. Delmonico FL. Cadaver Donor Screening for Infectious Agents in Solid Organ Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2000;31(3):781–6.
49. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Vol. 102, *Transplantation*. 2018. 900–931 p.
50. Yuste JR, Del Pozo JL, Quetglás EG, Azanza Perea JR. Infecciones más comunes en el paciente trasplantado. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29(SUPPL. 2):175–206.
51. Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(29–30):801–10.
52. Florescu DF, Sandkovsky U, Kalil AC. Sepsis and Challenging Infections in the Immunosuppressed Patient in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):415–34.
53. Miller R, Assi M. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;0–1.
54. Park YS, Seo JB, Lee YK, Do KH, Lee JS, Song JW, et al. Radiological and clinical findings of pulmonary aspergillosis following solid organ transplant. *Clin Radiol*. 2008;63(6):673–80.
55. Pasqualotto AC, Xavier MO, Sánchez LB, De Oliveira Costa CDA, Schio SM, Camargo SM, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients by detection of galactomannan in the bronchoalveolar lavage fluid. *Transplantation*. 2010;90(3):306–11.
56. Perez-Ordoño L, Hoyo I, Sanclemente G, Ricart MJ, Cofan F, Perez-Villa F, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):324–8.
57. Stubbins RJ, Alami Laroussi N, Peters AC, Urschel S, Dicke F, Lai RL, et al. Epstein-Barr virus associated smooth muscle tumors in solid organ transplant recipients: Incidence over 31 years at a single institution and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(1):0–2.
58. Gray JJ, Xerry J, Gallimore CI, Iturriza-go M. ´mara, and Jim J. Gray Jacqueline Xerry,* Chris I. Gallimore, Miren Iturriza-Go. 2009;1304(March):1298–304.
59. Delgado JF, Reyne AG, De Dios S, López-Medrano F, Jurado A, Juan RS, et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft

- vasculopathy after heart transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015;34(8):1112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.03.015>
60. Echenique IA, Angarone MP, Rich JD, Anderson AS, Stosor V. Cytomegalovirus infection in heart transplantation: A single center experience. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(4):1–8.
 61. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264–96.
 62. Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part II: Antibiotic Choice**For the full text of the STS Guideline on Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, as well as other titles in the STS Prac. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1569–76.
 63. Zhou L, Ma J, Gao J, Chen S, Bao J. Optimizing prophylactic antibiotic practice for cardiothoracic surgery by pharmacists' effects. *Med (United States)*. 2016;95(9):1–9.
 64. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(2):326–32.
 65. Andersen ND. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: If some is good, how come more is not better? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016;151(2):598–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.049>
 66. Alexander B. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation. *UpToDate*. 2014;1–14.
 67. Avery RK. Recipient Screening Prior to Solid-Organ Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2002;35(12):1513–9.
 68. González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Arizón del Prado JM, Delgado-Jiménez J, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVIII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2016). *Rev Española Cardiol*. 2017;70(12):1098–109.